T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANTİDEPRESAN OLARAK KULLANILAN BUPROPİYON, PAROKSETİN VE AGOMELATİNİN ERKEK SIÇANLARDA PUBERTEYE GEÇİŞ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmet YARDIMCI

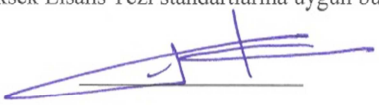
2015

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR

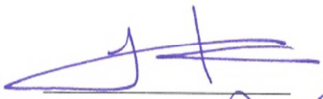
Anabilim Dalı Başkanı

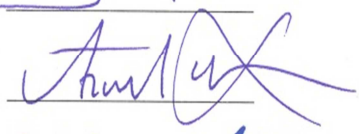
Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

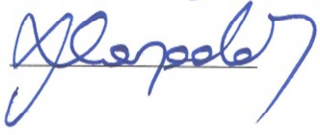
Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR 

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR 

Prof. Dr. Ahmet AYAR 

Doç. Dr. Sinan CANPOLAT 

Sevgili aileme ithâf ediyorum..

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile her zaman katkıda bulunan, yardım ve desteklerini hissettiren, Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve danışman hocam Sayın Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR'a şükranlarımı sunarım. Destekleri ile her zaman bizlere moral veren ve özveri ile karşılayan, tez çalışmam süresince gerek deneylerde gerekse tez yazımında her daim destek olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Sinan CANPOLAT'a teşekkür ederim. İstatistiki değerlendirmelerde yardım ve desteğini esirgemeyen, varlığı ile her daim ve bilhassa bu süreç boyunca motivasyon ve moral kaynağı olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Mete ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans hayatım boyunca tüm çalışma ve araştırmalarda her daim yanımda yer alan ve her zaman maddi manevi desteğini hissettiğim, bitmek tükenmek bilmeyen enerjisi ve gülen yüzü ile hepimize moral veren değerli iş ve oda arkadaşım Arş. Gör. Nazife ÜLKER'e teşekkürlerimi sunarım. Ratlarla yaptığımız deneysel çalışmaları bizlere sevdiren, destek ve yardımlarını esirgemeyen bir abim olarak gördüğüm, şu an Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapmakta olan değerli hocam Yard. Doç. Dr. Zafer ŞAHİN'e ve yüksek lisans süreci boyunca yaptığımız deney ve analizlerde yardımlarını esirgemeyen, her zaman tecrübelerini aktaran değerli hocam Öğr. Gör. Özgür BULMUŞ'a teşekkür ederim. ELISA analizlerini yapan, tecrübeleri ile bizleri aydınlatan ve süreç bu süreç içerisinde moral ve motivasyon kaynağı olup manevi desteğini esirgemeyen Gökçen ÖZDEMİR'e çok teşekkür ederim.

Sperm analiz yöntemlerinde yardımlarını esirgemeyen ve engin tecrübeleri ile yol gösteren Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dölerme ve Suni Tohumlama Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gaffari TÜRK'e teşekkür ederim.

Histolojik analizlerde bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi değerli hocam Sayın Prof. Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU'na şükranlarımı sunarım. Histolojik prosedürlerin yapılmasında büyük bir özveri ile yardımcı olan değerli arkadaşlarım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Arş. Gör. Nalan KAYA ve yüksek lisans öğrencisi Osman Fatih YILMAZ'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Bu süreç içerisinde manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bu günlere gelmemde en büyük katkıya sahip olan, varlıkları ile huzur ve hayat bulduğum değerli babam Osman YARDIMCI, annem Meliha YARDIMCI, biricik kardeşlerim Emine YARDIMCI ve Gamze YARDIMCI'ya teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmamıza 113S193 numaralı proje kapsamında destek sağlayan TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET **1**
2.ABSTRACT **3**
3. GİRİŞ **5**
3.1. Puberte Nöroendokrinolojisi 7
3.1.1. Hipotalamo-Hipofizer Gonadal Aks 7
3.1.1.1. Hipotalamus ve Fonksiyonları 8
3.1.1.2. Hipofiz 9
3.1.1.3. Testis ve Fonksiyonları 11
3.1.2. Hipofizer Gonadotropinler 14
3.1.3. GnRH Nöronları ve GnRH 16
3.1.4. GnRH (LHRH) Puls Jeneratörü 17
3.1.5. Puberte Öncesi GnRH ve Gonadotropinlerin Sekresyonu 20
3.1.6. Juvenil Duraklama 22
3.1.7. Pubertenin Oluşması ve Sekonder Seks Karakterleri 23
3.1.8. Ratlarda Puberte 27
3.1.9. Ratlarda GnRH ve Gonadotropin Sekresyonu 28
3.2. RFamid Nöropeptitler 30
3.2.1. Kisspeptin 30
3.2.2. RFRP-3 34
3.3. Leptin ve Puberte 35
3.4. GnRH Sekresyonunu Etkileyen Nörotransmitterler 37
3.4.1. İnhibe Edici Nörotransmitterler 37
3.4.1.1. GABA 37
3.4.1.2. Opioidler 39
3.4.2. Uyarıcı ve Diğer Nörotransmitterler 40
3.4.2.1. Glutamat 40
3.4.2.3. Serotonin 43
3.4.2.4. Norepinefrin 45
3.5. Antidepresanlar 46
3.5.1. Antidepresanların Üreme Sistemi Üzerindeki Etkileri 49

3.5.2. Paroksetin 50
3.5.2.1. Genel Tanımı 50
3.5.2.2. Etki Mekanizması 51
3.5.2.3. Etkinliği ve Yan Etki Profili 52
3.5.3. Bupropiyon 55
3.5.3.1. Genel Tanımı 55
3.5.3.2. Etki Mekanizması 55
3.5.3.3. Etkinliği ve Yan Etki Profili 57
3.5.4. Agomelatin 59
3.5.4.1. Genel Tanımı 59
3.5.4.2. Etki Mekanizması 60
3.5.4.3. Etkinliği ve Yan Etki Profili 61
4. GEREÇ VE YÖNTEM 64
4.1. Deney Hayvanlarının Bakım, Beslenmeleri ve Takibi 64
4.2. Deney Planı 64
4.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Antidepresanların Uygulanması 65
4.4. Kan Örneklerinin Alınması 66
4.5. Erkek Üreme Organlarının Çıkarılması 67
4.6. Epididimis Sperm Analizleri 67
4.6.1. Sperm Motilite Tayini 67
4.6.2. Sperm Sayısının Belirlenmesi 68
4.6.3. Sperm Morfoloji Tayini 69
4.7. Histolojik İnceleme İçin Doku Hazırlama Protokolü 69
4.7.1. Seminal Bez, Prostat ve Epididimis 69
4.7.2. Testis Doku Takip İşlemi 70
4.8. Serum LH, FSH, Leptin ve Testosteron ELISA Protokolü 71
4.9. İstatistiksel Analiz 72
5. BULGULAR 73
5.1. Yem Tüketimi 73
5.2. Su Tüketimi 77
5.3. Canlı Ağırlık Değişimi 80
5.4. Puberteye Giriş Yaşı 84

5.5. Puberte Canlı Ağırlığı 85
5.6. Serum Gonadotropin Seviyeleri 87
5.7. Serum Leptin ve Testosteron Seviyeleri 89
5.8. Sperm Sayı, Motilite ve Morfolojisi..... 91
5.9. Beyin, Testis, Epididimis, Prostat ve Seminal Vezikül Ağırlıkları..... 93
5.10. Histolojik İnceleme 96
6. TARTIŞMA ve SONUÇ 103
6.1. Beslenme Davranışı ve Canlı Ağırlık Değişimi 103
6.1.1. Paroksetinin Etkisi 103
6.1.2. Bupropiyonun Etkisi 107
6.1.3. Agomelatinin Etkisi 111
6.2. Puberteye Giriş Yaşı ve Canlı Ağırlığı, Serum Leptin Seviyesi 113
6.2.1. Paroksetin, Bupropiyon ve Agomelatinin Etkileri..... 113
6.3. Serum Gonadotropin ve Testosteron Seviyesi, Sperm Parametreleri 115
6.3.1. Paroksetinin Etkisi 115
6.3.2. Bupropiyon ve Agomelatinin Etkisi 119
7. KAYNAKLAR 125
8. ÖZGEÇMİŞ..... 137

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hipotalamustan salınan hormonlar ve fonksiyonları……..11

Tablo 2. Çalışmada kullanılan deney grupları, hayvan sayısı, antidepresan ilaçların türü, dozu, veriliş şekli ve uygulama süresinin gösterilmesi……...65

Tablo 3. Histolojik takip serisi..…….……...70

Tablo 4. Testis doku takip işlemi…….…….…….....71

Tablo 5. Prepubertal 22. günden erişkin 90. güne kadar (69 günlük), günlük kümülatif yem tüketim ortalamaları (g/100 g CA)…….....……75

Tablo 6. Prepubertal 22. günden erişkin 90. güne kadar (69 günlük), günlük kümülatif su tüketim ortalamaları (mL)…….…...……...……..…78

Tablo 7. Prepubertal 22. günden erişkin 90. güne kadar (69 günlük), günlük vücut ağırlığı yüzde (%) değişim ortalamaları…….....…….82

Tablo 8. Puberteye giriş yaşı ……..……..…....…...84

Tablo 9. Puberte canlı ağırlığı…….……...…..86

Tablo 10. Gonadotropin seviyeleri…….……..87

Tablo 11. Leptin seviyeleri…….……...89

Tablo 12. Testosteron seviyeleri…….....…..90

Tablo 13. Sperm sayısı.……91

Tablo 14. Sperm motilitesi……...…….……92

Tablo 15. Sperm anomali yüzdeleri…….……93

Tablo 16. Beyin, testis, epididimis, prostat ve seminal vezikül ağırlıkları.....94

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hipofiz bezi...……10

Şekil 2. Testis iç yapısı..……12

Şekil 3. HHG aksı ve negatif feedback mekanizması…….…13

Şekil 4. Postnatal ve prenatal gelişimde LH/FSH salınımı.……21

Şekil 5. Juvenil duraklama ve pubertal dönem..……...23

Şekil 6. Ratlarda pubertal olgunlaşma dönemi..……..…….…28

Şekil 7. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında 69 günlük dönemde kümülatif yem tüketimi……..74

Şekil 8. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında 69 günlük dönemde kümülatif su tüketimi……..77

Şekil 9. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında 69 günlük dönemde vücut ağırlığında oluşan değişimlerin yüzdesi.…….……..…...81

Şekil 10. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında puberte başlangıç günlerinin yüzde (%) oranları……...……..…...85

Şekil 11. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında puberte canlı ağırlığı ortalamaları……86

Şekil 12. Paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin serum LH seviyesi üzerine etkisi……...88

Şekil 13. Paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin serum FSH seviyesi üzerine etkisi……..…….....…...88

Şekil 14. Paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin serum leptin seviyesi üzerine etkisi……...…….……..89

Şekil 15. Paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin serum testosteron seviyesi üzerine etkisi…….90

Şekil 16. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında sperm sayısı ortalamaları……...…….91

Şekil 17. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında sperm motilite ortalamaları……..92

Şekil 18. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında beyin, testis ve epididimis ağırlıkları…….……...…95

Şekil 19. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında prostat ve seminal vezikül ağırlıkları……...……..….96

Şekil 20. Kontrol grubu testis dokusu histolojik görünümü…….....97

Şekil 21. Paroksetin grubu testis dokusu histolojik görünümü…….……98

Şekil 22. Paroksetin grubu testis dokusu histolojik görünümü…….....99

Şekil 23. Bupropiyon grubu testis dokusu histolojik görünümü…..…….....100

Şekil 24. Agomelatin grubu testis dokusu histolojik görünümü...……..….101

Şekil 25. Agomelatin grubu testis dokusu histolojik görünümü……..…101

Şekil 26. Agomelatin grubu testis dokusu histolojik görünümü……..102

Şekil 27. Agomelatin grubu testis dokusu histolojik görünümü……...…….102

KISALTMALAR LİSTESİ

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ADH : Antidiüretik Hormon

AgRP : Agouti-ilişkili peptit

ARC : Arkuat nükleus

AVPV : Anteroventral periventriküler nükleus

CA : Canlı ağırlık

CART : Kokain ve Amfetamin ile regüle edilen transkript

CRH : Kortikotropin salgılatıcı hormon

DHEA : Dehidroepiandrosteron

DHEAS : Dehidroepiandrosteron sülfat

DHT : 5α-dihidrotestosteron

DMN : Dorsomedial nükleus

FRP : FSH Salgılatıcı Protein

FSH : Folikül stimüle edici hormon

GH : Büyüme hormonu (Growth hormon)

GHRH : Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

GHIH : Büyüme hormonu inhibe edici hormon

GABA : Gamma-aminobütirik asit

GnIH : Gonadotropin inhibe edici hormon

GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon

GPCR : G-protein bağlı reseptörler

HHG : Hipotalamo-hipofizer gonadal aks

HH : Hipogonadotropik hipogonadizm

hCG : İnsan koryonik gonadotropini

KiSS1R : Kisspeptin reseptörü (GPR54)

LH : Luteinizan hormon

LHRH : LH-Serbestleştirici hormon

MAOI : Monoamin oksidaz inhibitörleri

MBH : Mediobazal hipotalamus

MPOA : Medial preoptik alan

MSH : Melanosit salgılatıcı hormon

MSS : Merkezi sinir sistemi

NaSSA : Noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresanlar

NDRI : Norepinefrin dopamin gerialım inhibitörleri

NTS : Nükleus traktus solitarius

ob/ob : Leptin gen mutasyonlu obez (ob/ob)

OVLT : Organum vaskulozum lamina terminalis

PAS : Periyodik Asit Schiff

PeVN : Periventriküler nükleus

PIF : Prolaktin inhibe edici faktör

POA : Preoptik alan

POMC : Pro-opiomelanokortin

PVN : Paraventriküler nükleus

RFamid : Arjinin (R) ve amide halde fenilalanin (F) içeren

RFRP : RFamid-İlişkili peptid

SARI : Serotonerjik gerialım inhibitörleri

SON : Supraoptik nükleus

SHBG : Seks hormon bağlayıcı globulin

SSRI : Selektif serotonin gerialım inhibitörleri

TGFß : Transforme edici büyüme faktörü beta

TRH : Tirotropin salgılatıcı hormon

TSA : Trisiklik antidepresanlar

TSH : Tiroid salgılatıcı hormon

VMN : Ventromedial nükleus

α : Alfa

β : Beta

μ : Mü

ε : Epsilon

κ : Kappa

σ : Sigma

1. ÖZET

Antidepresan Olarak Kullanılan Bupropiyon, Paroksetin ve Agomelatinin Erkek Sıçanlarda Puberteye Geçiş Üzerindeki Etkileri

Yapılan çalışmada selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) paroksetin, dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörü bupropiyon ve melatonin agonisti agomelatinin erkek sıçanlarda puberteye giriş, üreme parametreleri ve beslenme davranışına olan etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 21 günlük Spraque-Dawley cinsi erkek yavru sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlara post-natal 21.günden 90.güne kadar gastrik gavaj yoluyla paroksetin, bupropiyon ve agomelatin verilmiştir. Uygulama sürecinde, gıda alımı, su tüketimi ve vücut ağırlığında hiçbir grupta kontrol grubuna göre farklılık bulunmadı. Yapılan değerlendirmelerde puberte giriş günü ve giriş ağırlığında kontrol grubuna göre herhangi bir farklılık meydana gelmediği tespit edildi. Serum gonadotropin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, FSH seviyelerinde bir değişim meydana gelmediği, LH seviyesinin ise sadece bupropiyon grubunda anlamlı ölçüde arttığı belirlendi. Leptin seviyelerinde uygulama gruplarında kontrole göre bir değişim olmadığı görüldü. Testosteron seviyelerinde ise bupropiyon ve agomelatin gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış meydana geldiği tespit edildi. Sperm parametreleri değerlendirildiğinde tüm gruplarda sperm sayısının kontrol grubuna göre anlamlı oranda azaldığı, toplam sperm anomalisinin arttığı, sperm motilitesinin ise sadece bupropiyon grubunda azaldığı belirlendi.

Elde edilen sonuçlar, paroksetin bupropiyon ve agomelatinin erkek sıçanlarda puberteye giriş ve beslenme davranışı üzerine etkisinin olmadığını, sperm parametrelerini ise olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir. Çalışmamız paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin puberteye girişe nasıl etki ettiğine dair yapılan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: puberteye giriş, paroksetin, bupropiyon, agomelatin, SSRI

2.ABSTRACT

Effects of Paroxetine, Bupropion and Agomelatine, Which Are Used As Antidepressants, on Puberty Onset in Male Rats

The aim of the present study was to investigate effects of selective serotonin reuptake inhibitör (SSRI) paroxetine, dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor bupropion and melatonin agonist agomelatine on puberty onset, reproductive parameters and feeding behaviour in male rats. For this purpose, prepubertal male, Sprague-Dawley rats, aged 21 days, were used. Paroxetine, bupropion and agomelatine were administered in all animals by gastric gavage from post-natal day 21 to 90. In the treatment process, it was not found that significant difference in treatment groups with respect to the food and water intake, body weight compared with control group. In assessments, our results showed that there was not significant change in puberty onset day and pubertal weight. There were no any significant differences in treatment groups with respect to the FSH levels and LH level significantly increased only in bupropion group compared with control group. Leptin levels were unchanged in all treatment groups. Significant increases in testosterone levels were found in bupropion and agomelatine groups compared with control group. When sperm parameters evaluated, it was found that sperm count significantly decreased and total sperm abnormalities increased in all treatment groups compared with control group and sperm motility decreased in only bupropion group.

Our results suggest that paroxetine, bupropion and agomelatine have no significant effect on puberty onset and feeding behaviour and affect negatively sperm parameters in male rats. Our study is the first study at investigating the effects of paroxetine, bupropion and agomelatine on puberty onset.

Keywords: puberty onset, paroxetine, bupropion, agomelatine, SSRI

3. GİRİŞ

Puberte ve adölesan sıklıkla çocukluktan yetişkinliğe gelişimsel geçişi belirtmek amacıyla birbirlerinin yerine kullanılmasına rağmen farklı kavramlardır. Puberte, üreme yeteneğinin kazanılması ve yetişkinliğe geçişte meydana gelen anatomik, davranışsal ve fizyolojik değişimleri kapsayan ortak bir terimdir. Adölesan ise yalnızca reprodüktif olgunlaşma değil aynı zamanda bilişsel, duygusal ve sosyal olgunlaşmayı da kapsayan çocukluk ve yetişkinlik arasındaki dönemdir (1, 2). Puberte, önemli somatik ve davranışsal değişimlerle ilişkilendirilen, yeterli reprodüktif kapasiteye ulaşılan ve gonadal aksın tamamen uyandığı gelişimsel bir dönemdir (3). Bu dönem hipotalamo-hipofizer gonadal aksın (HHG) olgunlaşmasıyla beraber başlar. Cinsiyete bağlı olarak dış görünümde meydana gelen değişiklikler, iç genital organlarda gelişme, boyda uzama, kemik-kas kitlesinde artışla devam eder ve tam olarak üreme kapasitesinin kazanılması ile sonlanır (4). Puberte başlangıcı pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) sekresyonlarının sıklık ve genliğindeki artışla karakterize edilir (2).

Puberteye giriş yaşı ırk, cinsiyet, genetik faktörler, beslenme-hayat şartları ve seküler trend gibi etmenlerle birlikte değişkenlik gösterebilmektedir (5, 6). Bu etmenler arasında genetik faktörler, puberteye giriş yaşını belirleyen temel faktördür. Normal puberteye giriş zamanının, geçen yüzyıl içerisinde önemli oranda değiştiği ve endüstrileşmiş toplumlarda 20. yüzyılın ortasına kadar, menarş yaşında kademeli bir azalış meydana geldiği bilinmektedir (7).

Dünyada birçok ülkede, yaşam şartları ve sosyoekonomik durumun gelişmesi ile birlikte menarş yaşı 100 yılda, her 10 yıl başına ortalama 3.6 ay öne kaymaktadır (8, 9). Avrupa populasyonu ile ilgili edinilen bilgilere göre ise 19.yüzyılda yaklaşık olarak 17 olan menarş yaşı, 20.yüzyılın ortasında yaklaşık 13'e kadar düşmüştür. A.B.D de 20.yüzyılın ilk yarısını kapsayan dönemde benzer sonuçlara sahiptir (7). Puberteye girişte yüzyılın eğilimine bağlı olarak meydana gelen bu değişikliklerin başta beslenme olmak üzere postnatal çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (10). Beslenme ile ilişkili olarak prepubertal dönemde (5-9 yaş) olan çocuklarda yüksek subkutan yağ oranı ve vücut kitle endeksi sonucu menarş yaşının nispeten daha erkene kaydığı görülmüştür (11).

Akut ve kronik hastalıklar, farklı stres etmenleri, yoğun fiziksel eğitim ve spor gibi etkenlerin ise puberteye girişi geciktirdiği belirlenmiştir (5). Ayrıca yetersiz beslenme sonucu kız çocuklarında menarş yaşının yaklaşık 2 yıl, erkek çocuklarda ise seksüel olgunlaşmanın yaklaşık 3 yıl kadar geciktiği gözlenmiştir (11). Puberteye girişin fizyolojisi ve karmaşıklığını oluşturan muhtemel mekanizmalar, klasik fizyolojik çalışmalardan genom çapında araştırmalara kadar birçok deneysel çalışmalarla farklı model türler kullanılarak derinlemesine incelenmiştir. Uygun koşullarda, puberteye girişin zamanlamasındaki temel belirleyicinin ne olduğu konusundaki ortak görüş genetik orjinli olduğudur. Ancak vücut yağ oranı, beslenme, stres, fotoperiyot, sirkadyen ritim ve gonadal steroidlerdeki yıllık değişimler gibi hem içsel hem de dışsal çevre ile ilişkili olan birçok çevresel faktörün de bunda rol aldığı bilinmektedir (3, 12).

3.1. Puberte Nöroendokrinolojisi

3.1.1. Hipotalamo-Hipofizer Gonadal Aks

HHG aksın erkekte temel olarak 2 işlevi vardır. İlki üreme için gerekli olan cinsiyet hormonlarının uygun miktarlarda salgılanmasını kontrol etmek, diğeri ise nesillerin devamı için gerek duyulan sağlıklı spermatojenetik hücrelerin oluşması ve olgunlaşmasını sağlamaktır. Erkekte ön hipofiz, hipotalamus ve testisler olmak üzere aksın üç temel elemanı vardır. Bu elemanlar çok sayıda endokrin, parakrin ve otokrin etkileşimle birbirlerini etkilemektedir. HHG aks, tür ve cinsler arasında farklılıklar gösterebilmekte, yaşamın farklı dönemlerinde fonksiyonları artıp azalabilmekte ve mevsimsel değişkenlerle birlikte değişebilmektedir. Bu gibi nedenler HHG aks ile ilgili yapılan çalışmaları zorlaştırmaktadır (13). Klasik bilgi olarak hipotalamus ve ön beyin boyunca yerleşmiş nörosekretuvar hücrelerden median eminens'e GnRH salgılanır. GnRH sekrete edildikten sonra kısa bir portal dolaşımla adenohipofizdeki reseptörleriyle gonadotropları uyarır. Daha sonra bu hücrelerden luteinleştirici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon hormon (FSH) sekrete edilir.

Ön hipofiz ile testisler arasında portal dolaşım olmaması nedeniyle LH ve FSH sistemik dolaşım aracılığıyla testislere ulaşmaktadır. Sistemik dolaşıma katılan LH testislerdeki Leydig hücrelerini uyararak testosteron sekresyonuna neden olurken, FSH ise Sertoli hücrelerini uyararak spermatogenezin başlatılması ve devam ettirilmesini sağlar (13, 14).

3.1.1.1. Hipotalamus ve Fonksiyonları

Anatomik olarak hipotalamus, diensefalonun bir parçası olarak anteriorda optik kiyazmadan posteriorda mamillar cisimlerin arka sınırına kadar uzanır ve superiorda talamus, lateralde temporal lob ile bağlantılıdır. Hipotalamus, otonom sinir sistemi ile endokrin sistemin entegrasyon ve kontrolünü sağlar ve beynin diğer bölümlerine göre çok küçük bir kısmı oluşturmasına rağmen fonksiyonel olarak büyük önem arz etmektedir (15, 16). Enerji harcama, gıda alımı, sıvı alımı ve düzenlenmesi, susama, üreme, vücut ağırlığı, kan basıncı, vücut sıcaklığı ve uykunun düzenlenmesi gibi çok sayıda günlük yaşamsal faaliyetler hipotalamus aracılığıyla kontrol edilir (17). Hipotalamus, magnosellüler ve parvoselüler nöronlar olmak üzere 2 tip nöron grubundan oluşmaktadır (18). Magnosellüler nöronlar, hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde yerleşmiştir. Bu çekirdeklerden köken alan sinir traktuslarının terminal sinir lifleri ve sinir sonlanmaları pituisit olarak adlandırılan arka hipofiz hücreleri tarafından destek doku olarak desteklenirler ve bu hücreler hormon salgılamazlar (19). Parvoselüler nöronların aksonları ise median eminens, beyin sapı ve spinal korda uzanarak salgılatıcı (relasing) veya baskılayıcı (inhibiting) faktörler sekrete ederek ön hipofiz fonksiyonlarının kontrol edilmesini sağlar. Bu faktörler hipofizyotropik hormonlar olarak da adlandırılır (20).

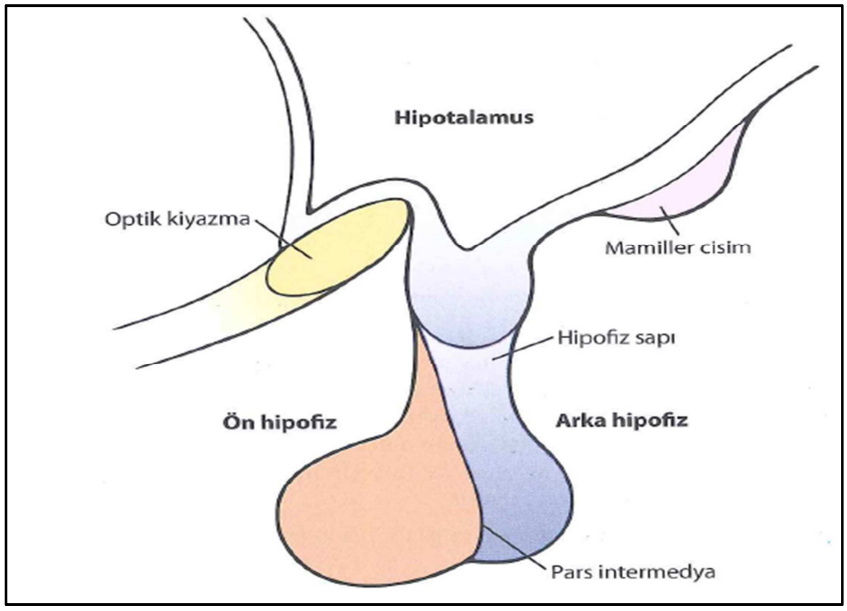
Parvoselüler nöronların akson sonlanmaları merkezi sinir sistemindeki (MSS) pek çok diğer sonlanmadan farklı olarak bir nörondan diğerine sinyal iletmek yerine hipotalamusun serbestleştirici ve baskılayıcı hormonlarını hipotalamus-hipofiz portal sistemine salgılar (Tablo 1) (19, 21, 22).

3.1.1.2. Hipofiz

Hipofiz bezi olarak adlandırılan pitüiter bez, beyin tabanında bulunan kemik yapıda sella turcica içerisine yerleşmiş ve infundibulum (hipofiz sapı) ile hipotalamusa bağlanmış, insanda yaklaşık 1 cm çapında ve 0,5-1 g ağırlığında olan küçük bir bezdir (Şekil 1) (19). Fizyolojik olarak hipofiz bezi 2 farklı kısımdan oluşur: Adenohipofiz olarak isimlendirilen ön hipofiz ve nörohipofiz olarak bilinen arka hipofiz. Bu iki bölümün arasında nispeten damarsız olan ve pars intermedya olarak adlandırılan bir bölüm daha vardır. Bu kısım insanlarda az gelişmiştir fakat daha aşağı gruplarda bulunan hayvanlarda çok daha geniş ve işlevseldir. Ara lob olarak kabul edilen bu kısım özellikle büyük miktarda melanosit salgılatıcı hormon (MSH) salgılar. Hipofiz salgılarının hemen hemen tamamı hipotalamustan kaynaklanan hormon aracılı veya sinirsel iletişimler ile kontrol edilir (19, 23).

Ön hipofizden büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid uyarıcı hormon (TSH), prolaktin, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) olmak üzere altı farklı önemli peptit yapıda hormon ve daha az öneme sahip birkaç hormon, arka

hipofizden ise vazopressin ve antidiüretik hormon (ADH) olmak üzere iki farklı hormon sekrete edilir (Tablo 1) (19). Arka hipofiz hormonu olan ADH, asıl olarak supraoptik çekirdeklerde, oksitosin ise paraventriküler çekirdeklerde sentezlenmektedir. Sentezlenen bu hormonlar daha sonra supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden çıkan sinir traktusları ile hipotalamo-hipofizial traktus aracılığıyla hipofiz sapı üzerinden arka hipofize geçer ve burada bulunan damar yüzeyine sekrete edilir (22).



Şekil 1. Hipofiz bezi (19)

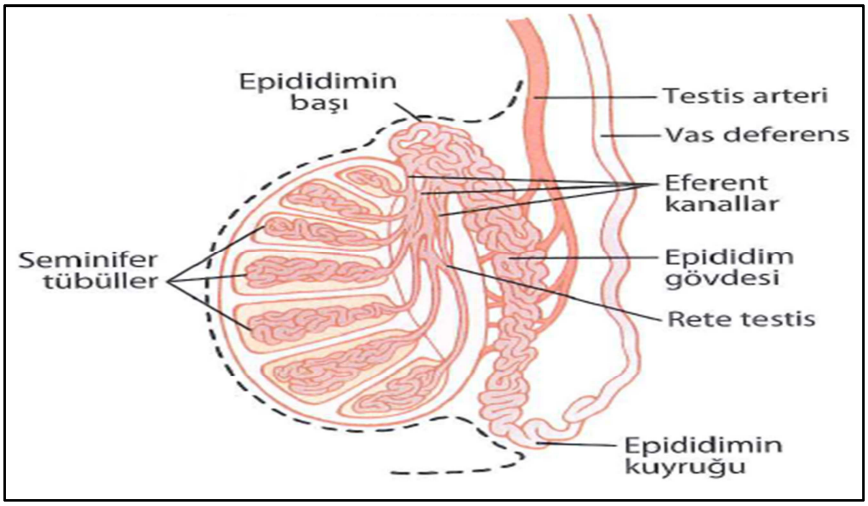
Arka hipofiz salgısı, hipotalamustan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan sinirsel uyarılarla kontrol edilmektedir. Buna karşın ön hipofiz salgısı ise hipotalamustan salgılanan hipotalamusun serbestleştirici ve baskılayıcı hormonları (faktörleri) tarafından kontrol edilir (19).

Hipotalamustan Salınan Hormonlar	İşlevleri
GnRH	LH ve FSH salınımını uyarır
GHRH	GH salınımını uyarır
GHIH (Somatostatin)	GH salınımını baskılar
CRH	ACTH'nın salınımını uyarır
TRH	TSH ve prolaktin salınımını uyarır.
PIF	Prolaktinin salınımını baskılar.

Tablo 1. Hipotalamustan salınan hormonlar ve fonksiyonları

3.1.1.3. Testis ve Fonksiyonları

Testisler, skrotal kesede bulunan bir çift organdır. Leydig hücrelerinde testosteron, Sertoli hücrelerinde ise sperm üretimiyle özelleşmiştir (24). Testislerin temel fonksiyonları; germ hücresi üreterek türün devamını, cinsel farklılaşmanın meydana gelmesini ve androjen sentez ve sekresyonu ile ikincil seks karakterlerinin kazanılmasını sağlamaktır (Şekil 2) (23). Testosteron, 5α-dihidrotestosteron (DHT), androsteron ve diğer androjenik hormonlarla birlikte testisten sekrete edilen ana hormondur. Testosteron, Leydig hücrelerinde kolesterolden sentezlenir ve sekresyonu LH tarafından kontrol edilir (22, 25). Testosteronun % 95'i testiste Leydig hücrelerinde, %5'i ise adrenal kortekste sentezlenir (18).

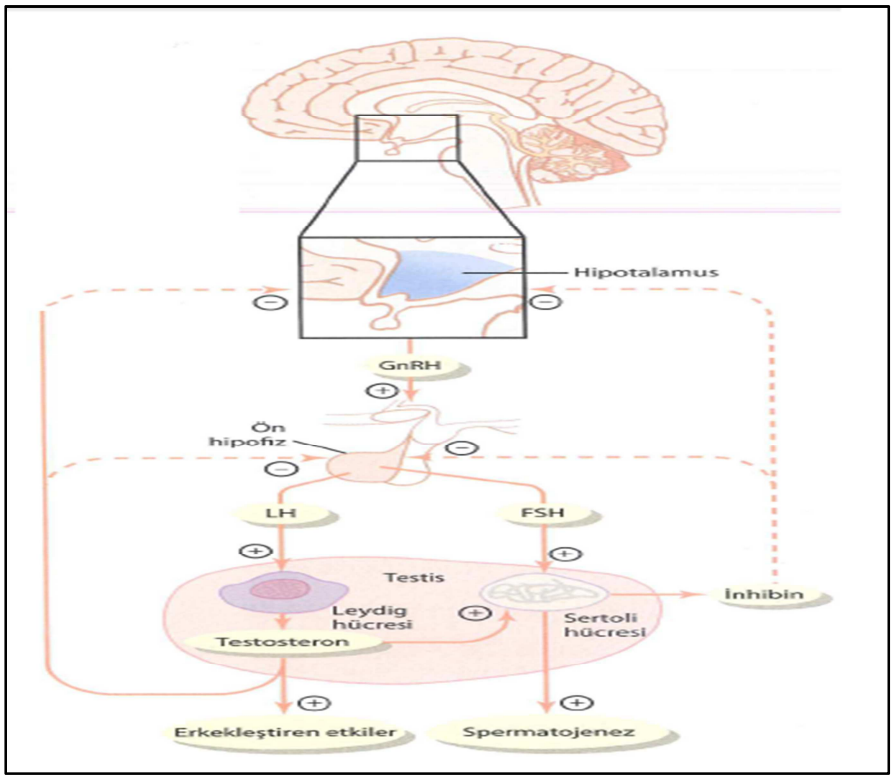


Şekil 2. Testis iç yapısı (19)

Leydig hücreleri yenidoğan erkek çocukta yaşamın ilk birkaç ayında ve puberte sonrası erişkin dönemde bol miktarda testosteron salgılar ve oluşan testosteron sekresyonu ancak LH uyarısı ile gerçekleşir (19). Kadınlarda ise testosteron temel olarak adrenal kortekste, daha az oranda da ovaryum ve plasentada sentezlenir (18). Testosteron plazmada temel olarak albumin veya seks hormon bağlayıcı globüline bağlı olarak taşınır. Normalde erkekte toplam testosteronun % 2'si kanda serbest olarak, %44'ü seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG), % 54'ü de albumine bağlı olarak taşınır (25). Puberte öncesi üretilmeyen testosteron puberteye girişle birlikte ön hipofiz gonadotropinlerinin uyarısıyla hızla sentezlenmeye başlar, yaş ilerledikçe azalır ve yaşamın sonuna kadar azalarak devam eder (18, 19).

Testisler genellikle gebeliğin son 2-3 ayında yeterli düzeyde testosteron salgılanması ile skrotuma iner. Erkekte ön hipofizden LH sekresyonu, testosteron negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir (26).

İlk olarak LH uyarısı ile sekrete edilen testosteron, doğrudan ön hipofize etki ederek ve hipotalamustan GnRH sekresyonunu inhibe ederek ön hipofizden LH ve FSH sekresyonunun azalmasına neden olur ve sonuçta testosteron sekresyonu azalmış olur (19, 22). Bu yolla her testosteron artışını takiben negatif feedback etkisiyle hipotalamus GnRH ve ön hipofiz gonadotropinlerinin sekresyonları baskılanarak testosteron sekresyonu azalır ve hormon düzeyi normale döner. Aksine testosteron seviyesi düştüğünde, hipotalamustan GnRH sekresyonu artar ve dolayısıyla ön hipofizden LH ve FSH salgısı da artar, takiben testosteron seviyesinde artış gözlenir (19) (Şekil 3).



Şekil 3. HHG aksı ve negatif feedback mekanizması (19)

Testosteronun plazma FSH seviyesi üzerine ise etkisi yoktur (22). LH, FSH gibi glikoprotein yapısında bir hormon olan inhibin ise FSH uyarımına cevap olarak Sertoli hücreleri tarafından üretilir ve negatif feedback ile adenohipofiz gonadotroplarına etki ederek FSH salgılanmasını baskılar (19, 23). İnhibin-A ve inhibin-B olmak üzere 2 forma sahiptir. Her 2 formu da doğrudan ön hipofiz üzerine etki ederek FSH sekresyonunu inhibe eder fakat temel olarak inhibin-B, FSH sekresyonu üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir (22).

İnhibinlerin diğer bir formu olan ve Sertoli hücreleri tarafından üretilen aktivin, diğer adıyla FRP (FSH-Salgılatıcı Protein) ise FSH sekresyonunu uyarır ve etkisi GnRH'dan bağımsızdır (22, 26, 27, 28). Aktivin ile gerçekleşen bu uyarım GnRH uyarımından farklı olarak daha az sıklıkta FSH sekresyonuna neden olur. İnhibin ve aktivinler transforme edici büyüme faktörü beta (TGFß) ailesinde yer alırlar (22). Yapılan bazı çalışmalarda inhibinin yalnızca prepubertal dönemde bazal FSH salınımını inhibe ettiği ileri sürülmesine rağmen daha sonra yapılan çalışmalar inhibinin erişkin dönemde de etkili olduğunu göstermiştir (13).

3.1.2. Hipofizer Gonadotropinler

LH ve FSH ön hipofizden sekrete edilen ve gonadların gelişim, fonksiyon ve olgunlaşmasından sorumlu olan hormonlardır (25). Glikoprotein yapısındadırlar. TSH ve insan koryonik gonadotropinine (hCG) benzer şekilde alfa (α) ve beta (ß) olmak üzere iki polipeptid zincir taşırlar.

Bu glikoprotein yapısındaki hormonların tümünün α alt birimleri benzerdir, fakat ß alt birimleri yapısal olarak benzer olmasına rağmen fonksiyonları farklıdır (13). LH ve FSH farklı terminal glikolizasyonlara sahip olmaları nedeniyle yarılanma ömürleri de farklıdır. LH, N-asetil glikozamin sülfat bakımından zengindir, dolayısıyla spesifik karaciğer reseptörleriyle etkileşime girerek kısa sürede dolaşımdan uzaklaştırılır. FSH ise kimyasal yapısının farklı olması nedeniyle karaciğerin parçalayıcı etkisinden korunabilmektedir. Dolayısıyla FSH'nın yarılanma ömrü 2 saat, LH'nınki ise yaklaşık 20 dakika olmaktadır. Bu nedenle hem LH hem de FSH GnRH'nın pulsatil uyarısı ile aynı anda sekrete edilmelerine rağmen LH oldukça pulsatil, FSH ise daha az pulsatil ritm gösterir. (29, 30). Erkekte LH, testislerde bulunan Leydig hücrelerinden testosteron sekresyonunu uyarır ve oluşan bu uyarı sadece ön hipofizden etki eden LH uyarımı ile gerçekleşir. FSH ise seminifer tübüllerde yer alan Sertoli hücrelerini uyararak testosteronla birlikte spermatojenezin başlamasında rol alır. Bu uyarı olmaksızın spermatitlerin spermlere dönüşümü (spermiyojenez) olanaksızdır. Ön hipofizden pulsatil LH sekresyonu tamamen pulsatil olarak salgılanan GnRH'ya bağlıdır. Oysa FSH salgısı, GnRH düzeyindeki küçük değişimlere bağlı olarak çok hafif artış ya da azalma gösterir. GnRH'daki uzun süreli değişimlere karşın, birkaç saatten fazla bir dönem sonunda çok yavaş bir şekilde yanıt verir. GnRH ve LH sekresyonu arasındaki çok yakın ilişki nedeniyle, GnRH aynı zamanda LH-serbestleştirici hormon (LHRH) olarak da kabul edilir (19).

3.1.3. GnRH Nöronları ve GnRH

İnsanda GnRH nöronlarının büyük bir kısmı, embriyonik 6-6,5. haftalar arasında olfaktöryel plaktan köken alır ve sonrasında buradan kaynaklanan hücreler preoptik alan (POA) ve mediobazal hipotalamus (MBH) çevresi olmak üzere önbeyine göç eder ve burada kolonize olur (31, 32). KAL-1 geninde meydana gelen mutasyon sonucu oluşan Kallmann sendromunda, görülen hipogonadotropik hipogonadizm (HH) vakalarının büyük bir çoğunluğu anozmi veya hipozmi ile bağlantılı olduğu için bu durum aynı zamanda, koku duyusu ile üreme işlevleri arasındaki yakın ilişkiyi de göstermektedir (12). GnRH nöronlarının beyindeki lokalizasyonu, türler arasında bazı varyasyonlara sahip olmasına rağmen büyük ölçüde benzerdir (32). Yapılan çalışmalar, GnRH nöronlarının büyük bir kısmının aksonal projeksiyonlarını median eminens ve organum vaskulozum lamina terminalis (OVLT) kapiller ağına gönderdiğini göstermiştir. Bu gibi gözlemler, postnatal dönemde GnRH'nın temel rolünün hipotalamus-hipofiz-portal dolaşımına sekresyonu aracılığıyla gonadotropların fonksiyonunu düzenlemek olduğunu göstermiştir (12). Median eminense projekte olan GnRH nöronları memeli beyninde çoğunlukla septal bölgeler, POA, Brocanın köşegen bandı ve MBH'da bulunur (32). Primat ve insanlarda ise GnRH nöronları, arkuat nükleus (ARC), MBH ve daha kaudal olarak retrokiazmatik alanda bulunur (12). GnRH, sekresyon öncesi median eminenste bulunan nöronal terminallerde depolanır. Daha sonra burada bulunan nöronal terminallerden hipotalamus-hipofiz portal sistemine sekrete edilir (33).

Yapılan çalışmalar, memelilerde GnRH'nın en çok median eminenste bulunduğunu göstermiştir (32). Hipotalamus, median eminens ve hipofiz arasındaki anatomik bağlantı, hipofizde gonadotropin sekresyonunun hassas bir şekilde kontrol edilmesini sağlar (34). GnRH 10 aminoasitten oluşan ve temel olarak MBH ve POA'da sentezlenen bir dekapeptittir. Varlığı ilk kez memelilerde gösterilmiş ve 16 farklı formu izole edilmiştir (32, 34). Hipofizyotropik GnRH'nın aminoasit dizisinin kobay hariç memelilerin büyük bir kısmında aynı olduğu bilinmektedir (34). GnRH, FSH ve LH'nın sentez ve sekresyonunu kontrol eder (35), temel olarak gonadal aksın kontrolünde rol oynar ve üretkenliğin devamı için GnRH sekresyonu şarttır. GnRH olmaksızın gonadotrop ve gonadlar işlevsel değildir (32). Kallmann sendromunda GnRH eksikliği sonucu görülen HH bu duruma örnek olarak gösterilebilir (12).

3.1.4. GnRH (LHRH) Puls Jeneratörü

GnRH puls jeneratörünün, insan ve ratlar da dâhil birçok türde MBH'ta yerleşim gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bu durumu destekler nitelikte rat ve diğer bazı türlerde LH pulslarına eşlik eden simültan nöron ateşlemelerinin sadece MBH'da gerçekleştiği görülmüştür (36). MBH'ta bulunan GnRH nöronlarında, LH sekresyonu öncesi simultan olarak oluşan ateşlemeler nedeniyle oluşan etki 'GnRH Puls Jeneratörü' olarak adlandırılmıştır (37). GnRH nöronlarının spontan olarak otoritm gösterdiği ve GnRH salınımında osilatör olarak görev aldığı iyi bilinmektedir (38).

Pulsatil GnRH salınımının temel nedeni olan nöral mekanizmanın belirlenmesi, GnRH hücre gövdelerinin beyindeki yaygın dağılımı, bu nöronlara gelen afferent girişlerin fenotip ve kaynaklarının tanımlanmasını engellediği için oldukça zordur (35). Fakat GnRH nöronlarının beyinde bu halde dağılmış bir şekilde bulunmasının, GnRH nöronlarının koordineli bir şekilde bir puls jeneratörü olarak çalıştığını sağladığına inanılmaktadır (39). GnRH nöronlarının, beyinde bu şekilde dağınık bir vaziyette ve 800-2500 gibi nispeten az bir sayıda bulunması nedeniyle *in vivo* olarak çalışılması da oldukça zordur (37). Bu sebeple, deneysel çalışmalarda daha ziyade immortalize GnRH nöronları kullanılmaktadır. Bu hücre hatlarından biri olan ve sıklıkla kullanılan immortalize GT1 hücreleri, *in vivo* GnRH hücrelerinin birçok karakteristik özelliklerini gösterirler (40). Çok sayıda çalışma ile immortalize GT1 hücrelerinin, GnRH nöronları gibi, pulsatil ve spontan bir şekilde GnRH sekrete ettiği gösterilmiştir (37, 40). Yapılan çalışmalarda GnRH sekresyonunu uyaran ve GnRH nöronlarında simultan olarak oluşan ateşlemelerin LH sekresyonundan önce meydana geldiği görülmüş ve elde edilen sonuçlar GnRH puls jeneratörünün pulsatil LH salınımını kontrol ettiğini göstermiştir (37).

GnRH üç farklı ritmik değişkenden etkilenir. İlki mevsimseldir ve Haziran-Temmuz aylarında maksimuma ulaşır, kışın ve erken ilkbahar aylarında en düşük seviyeye inmektedir. Oluşan olası etkinin güneş ışığından ziyade daha çok ısı artışına bağlı olduğu kabul edilmektedir. İkincisi sirkadyen ritmdir. Sabahın ilk saatlerinde testosteronun maksimum serum düzeyine ulaşmasını sağlar.

Üçüncüsü ise pulsatil salınım olup, GnRH'nın her 90-120 dakikada bir pik yapmasıdır GnRH'nın bu mekanizmalardan etkilenmeyen düşük konsantrasyonlarda bazal salınımı da mevcuttur ve bu sekresyon LH'dan ziyade FSH sekresyonunu etkilemektedir. Erkeklerde GnRH sekresyonunu kontrol eden ana hormon daha önce de belirtildiği gibi testosterondur. Testosteron, negatif feedback etkisini hem hipotalamus hem de hipofiz üzerinden göstermekte ve negatif feedback etkisi doğrudan veya metabolitleri olan dihidrotestosteron ve estradiol yoluyla olmaktadır (13). Pulsatil GnRH sekresyonu, GnRH nöronlarının içsel bir özelliği sonucu ortaya çıkar (41). Hipotalamustan GnRH'nın pulsatil bir şekilde salgılanması ve daha sonra hipofiz gonadotroplarından pulsatil LH ve FSH sekresyonu, normal reprodüktif fonksiyonların gelişiminin tamamlanması ve fonksiyonel gonadotroplar için gereklidir (31, 41). Prepubertal dönemde GnRH sekresyonunda meydana gelen artış puberteyi tetiklemektedir (31). GnRH sekresyonu pubertenin oluşması ile sınırlı olmadığı için endojen GnRH sekresyonu gelişimin başlarında zaten vardır. Bu nedenle puberte GnRH sekresyonunun yeniden aktivasyonu olarak görülebilir (12).

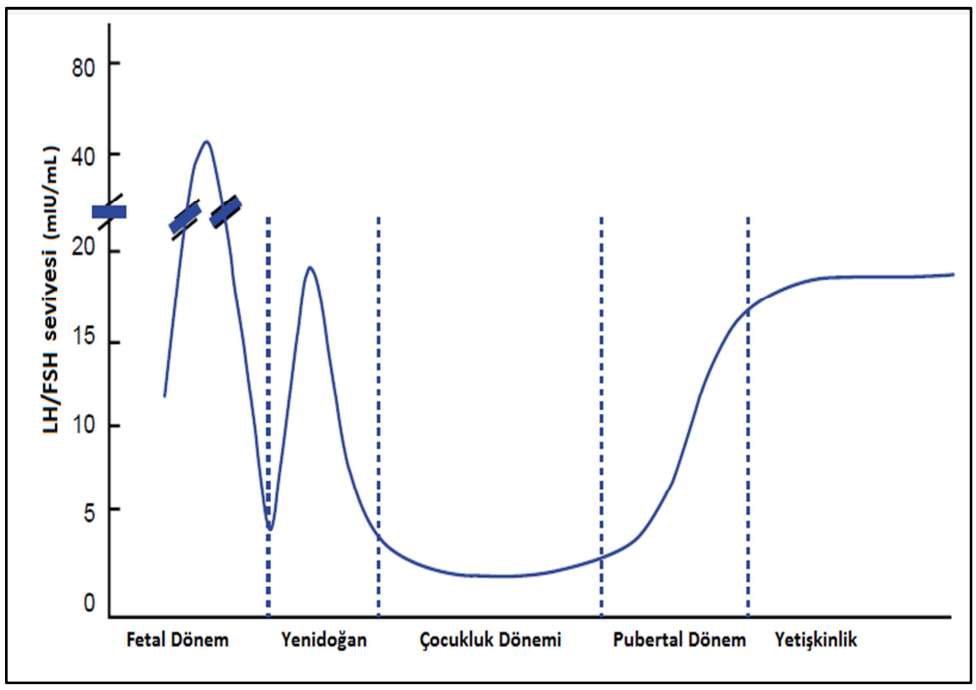
GnRH'nın neden pulsatil bir şekilde salgılandığına ilişkin olarak primatlarla yapılan çalışmalarda, ekzojen olarak sürekli GnRH infüzyonunun başlangıçta LH sekresyonunu uyardığını sonrasında ise LH seviyesinin sıfır seviyesine düşmesine neden olduğu belirlenmiştir. Bu durum gonadotropların duyarsız hale gelmesi sonucu meydana gelir. Fakat daha sonra pulsatil şekilde GnRH uygulamasının, LH ve FSH sekresyonunu yeniden eski seviyesine getirdiği görülmüştür.

Bu yolla GnRH'nın pulsatil bir şekilde sekrete edilmesinin normal gonadotropin sekresyonu için zorunlu olduğu anlaşılmıştır (42). Elde edilen bu sonuçları destekler nitelikte, yapılan diğer çalışmalarda pulsatil GnRH infüzyonunun seksüel olarak olgunlaşmamış dişi ve erkek maymunlarda prekoks puberteyi uyardığı, insan da dâhil diğer birçok memeli türünde ise pubertal GnRH veya gonadotropin sekresyonunu yada her ikisini aynı anda arttırdığı gözlenmiştir (43).

3.1.5. Puberte Öncesi GnRH ve Gonadotropinlerin Sekresyonu

GnRH sekrete eden nöronlar hamilelik döneminin 80. gününden itibaren işlevseldir. Pulsatil LH-FSH sekresyonları bu günden itibaren başlar ve plazma düzeyleri ölçülebilir düzeye gelir. Gonadotropin seviyesi hamilelik döneminin ortasında maksimuma ulaşır ve embriyonik 25-29. haftalara kadar plazma seviyeleri artar (31, 38). Bu dönemde GnRH seviyesi, dişi fetüste 22-25. haftalarda, erkek fetüste ise 34-38. haftalarda maksimum seviyesine ulaşır (44). Yüzellinci günden itibaren plasentaya ek olarak fetal gonadlardan sekrete edilen gonadal steroidlerle oluşturulan negatif feedback mekanizmasının gelişmesiyle hamilelik sonlarına doğru GnRH seviyesi düşer. Bu dönem içerisinde erkek fetüste sistemik dolaşımda testosteron seviyesi dişi fetüsün östrojen seviyesine göre yüksek olduğu için hipofiz ve sistemik dolaşımındaki LH-FSH seviyesi dişi fetüse göre düşüktür (31, 38). Doğumdan sonra ilk aylarda hem LH hem de FSH'da geçici bir artış gözlenir ve LH'nın pulsatil bir şekilde sekrete edildiği görülür (44).

İnsanda erkek neonatallerde FSH seviyesi doğumdan hemen sonra testosteron artışını takiben, yüksek olan LH seviyesi ise 6 ay içerisinde düşer ve puberte başlangıcına kadar düşük kalır. Aksine dişi yenidoğanlarda, LH seviyesi yaşamın ilk birkaç ayında hafifçe yükselir, FSH seviyesi ise ilk 5 ay boyunca yüksek kalır (Şekil 4) (31). Erkeklerde 6. aya kadar, kızlarda ise 12-24. aya kadar testis ve ovaryumlar, erkeklerde artmış LH'ya, kızlarda ise artmış FSH'ya cevap olarak testosteron ve östrojen salgılar (38).



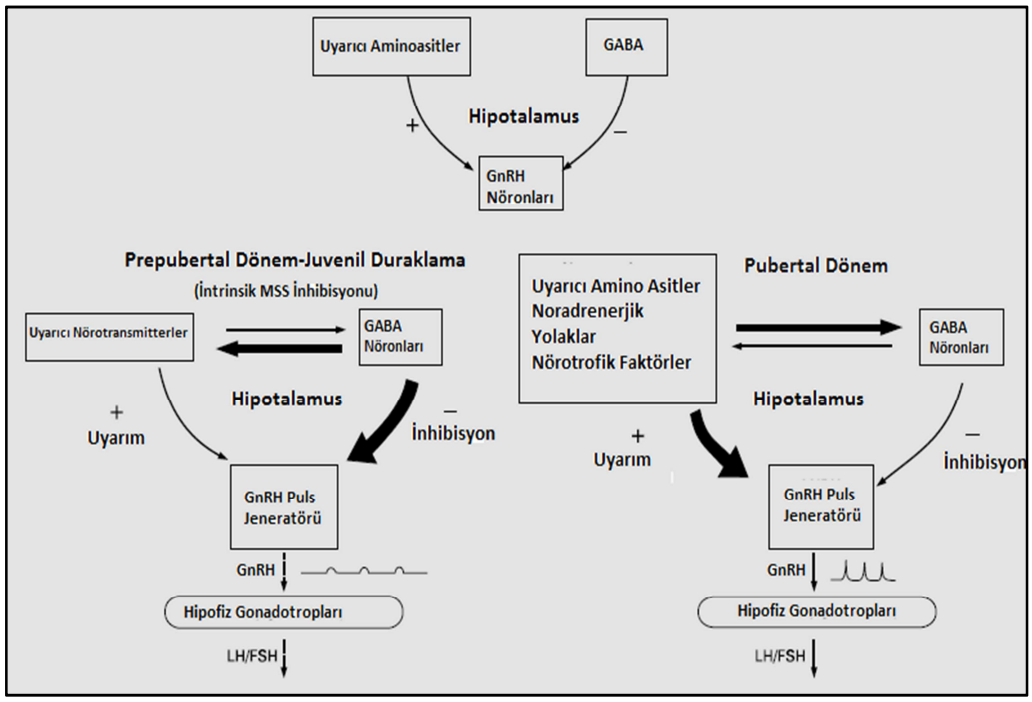
Şekil 4. Postnatal ve prenatal gelişimde LH/FSH salınımı (Kaynak 44'ten değiştirilerek alınmıştır).

3.1.6. Juvenil Duraklama

Neonatal dönemin sonlarına doğru ve çocukluk döneminde gonadlar henüz olgunlaşmadığı için FSH ve LH sekresyonları, negatif feedback ile gonadal steroidlere oldukça duyarlı hale gelir (31). Sonrasında prepubertal dönem olan bu dönemde GnRH puls jeneratörü gamma-aminobütirik asit (GABA) tarafından baskılanır (1). Oluşan bu inhibisyonla birlikte ilk olarak GnRH sekresyon genliği ardından gonadal steroidler, FSH ve LH seviyeleri düşer (31). Bu dönem boyunca GnRH puls jeneratörü uyku durumundadır ve gonadotropin seviyeleri baskılanmıştır (44). Prepubertal dönemdeki bu sessizlik periyodu 'Juvenil Duraklama' olarak isimlendirilir. Pubertenin oluşabilmesi için bu baskılanmanın kalkması gerekir (1, 38).

Prepubertal dönem boyunca GnRH mRNA'sı ve proteini GnRH nöronlarında eksprese edilir fakat sekretuvar aktivite düşüktür ve yeterli gonadal gelişim için yetersizdir (2). Bebeklik sonundan peripuberteye kadar olan juvenil duraklama, 2 mekanizmanın etkileşiminin bir sonucu gibi görünmektedir; baskın olarak GnRH salınımını kısıtlayan içsel MSS mekanizması ve daha az oranda insanda önemli bir role sahip olan seks steroidleri negatif feedback mekanizmasıdır. Juvenil duraklama sonrasında prepubertal dönemin sonlarına doğru puberteye girişle birlikte GnRH puls jeneratörünün merkezi inhibisyonu ve negatif feedback mekanizmasının gonadal steroidlere olan hassaslığı azalır (38). Pubertenin başlangıcı ile birlikte uyarıcı sistem devreye girer, GnRH puls jeneratörü aktifleşir ve pulsatil GnRH sekresyonu ortaya çıkar ve yaklaşık her 90 dakikada bir olmak üzere uykuda çok belirgin hale gelen artışlar gösterir (6, 38).

GnRH sekresyonlarının genliği bu dönemde artmaya başlar ve gonadotropinlerin GnRH'ya olan hassaslığı artar. Sonrasında LH-FSH seviyeleri yükselir ve pulsatil sekresyonları daha da belirginleşir (Şekil 5). Bu dönemde gonadlarda gonadotropinlerin artışına yanıt olarak gonadal hormon sekresyonu da artar (31, 38). Daha sonra gonadal seks hormonlarının artışı ile birlikte sekonder seks karakteristikleri gelişir (38).



Şekil 5. Juvenil duraklama ve pubertal dönem (Kaynak 38'den değiştirilerek alınmıştır).

3.1.7. Pubertenin Oluşması ve Sekonder Seks Karakterleri

Puberteye giriş, pulsatil GnRH sekresyonunun sıklık ve genliğindeki artış ve bu artış sonucu ilk olarak geceleri, daha sonra puberte ilerledikçe 24 saatlik periyotlar boyunca oluşan LH ve FSH sekresyonlarındaki artış ile

karakterize edilir (2, 38). Pulsatil GnRH sekresyonunda meydana gelen bu artış, pubertenin başlamasında anahtar role sahip olsa da puberteyi başlatan faktörler tam olarak bilinmemektedir (1). GnRH'ya cevap olarak artmış serum LH seviyesi de puberteye girişin habercisidir ve GnRH sekresyon genliğindeki artışı yansıtır (38). FSH sekresyonları ise LH kadar net görülmez ve LH sekresyonlarıyla her zaman senkronize değildir.

LH sekresyonunda geceleri meydana gelen artış, erkeklerde testosteron seviyesinde, kızlarda ise sabah vakitlerinden sonra oluşan östradiol seviyesinde meydana gelen artışla ilişkilendirilir. Pubertenin ilerlemesi ile birlikte LH sekresyon pulslarının sıklık ve genliklerinin artmasıyla, LH seviyesi kademeli olarak hem gece hem de gündüz boyunca artar. Puberte boyunca gece-gündüz ritmi bu şekilde sürdürülür fakat yetişkinlik döneminde muhtemelen seks steroid seviyelerinin artması ile bu ritm kaybolur (44). Puberteye girişle birlikte, GnRH puls jeneratörünün aktif hale gelmesi, GABAerjik nörotransmisyonda azalma ve aynı anda gerçekleşen, glutamat ve astroglial kaynaklı büyüme faktörlerinin de dâhil olduğu uyarıcı aminoasitlerin nörotransmisyonunda artma ile ilişkilendirilmiştir (38). Baskılayıcı sinyaller temel olarak GABA ve opioidler ile oluşturulurken, uyarıcı sinyaller ise kisspeptin ve glutamat tarafından oluşturulur (45). Yapılan kapsamlı birçok çalışma ile juvenil duraklama boyunca GnRH puls jeneratörünün GABA tarafından baskılandığı gösterilmiştir. GABA her ne kadar MSS'nin temel inhibe edici nörotransmitteri olsa da başlangıçta neokortikal gelişim ve primer nöron kültürlerinde uyarıcı aminoasit olarak rol oynar.

İnsan GnRH puls jeneratörünün gelişiminde, GABA'nın ne zaman uyarıcı bir aminoasit olmaktan asıl rolü olan inhibe edici bir amino asit haline geldiği henüz bilinmemektedir (38). GnRH sekresyonuna ilişkin memelilerde yapılan nöroendokrin çalışmalar temel monoamin ve aminoasit nörotransmitterlerin tamamının GnRH sekresyonunu etkilediğini göstermiştir (12).

İnsanda puberte gonadarş ve adrenarş olmak üzere 2 gelişimsel dönemden oluşur (46). Gonadarş seksüel olgunlaşmayı ifade eder ve HHG aksının, GnRH pulsatil sekresyonunun yeniden aktive olması ile başlar (46, 47). Adrenarş ise adrenal androjenlerde puberteden 2 yıl önce meydana gelen artışı ifade eder. HHG aksının uyandığı gonadarş döneminde, GnRH puls genliğinin artması ile birlikte LH ve FSH sekresyonlarının genliği artar (38). LH ve FSH serum seviyelerinin artmasıyla beraber gonadlar uyarılır ve seks steroidleri sentezlenmeye başlar (6). Puberte sonrasında testosteron sekresyonunun artışı ile birlikte penis, skrotum ve testislerde 20 yaşından önce yaklaşık 8 kat kadar büyüme gözlenir. Ayrıca pubis çevresinde, yüzde, göğüste ve vücudun birçok farklı yerinde kılların büyüme ve gürleşmesine, larinks mukozası ve larinks gelişimi ile sesin kalınlaşmasına neden olarak sekonder seks karakterlerinin oluşmasını sağlar. Bu dönemde kas kitlesi, kemik büyüme ve kalınlaşmasında artış meydana gelir, eritrosit yapımı ve bazal metabolizma hızı artar (19). Kızlarda telarş yani meme dokusunun gelişmeye başlaması, erkeklerde ise testis hacminde artış meydana gelmesi puberteye girişin ilk belirtileridir. Puberte başlangıç yaşı sağlıklı bireylerde, kızlarda 8 yaş, erkeklerde 9 yaş olarak kabul edilmektedir (6).

Erkeklerde testis uzun çapı 2.5 cm'i geçtiğinde veya Prader orşidometresi ölçümünde 3 mL'yi aştığı zaman puberte başlar. Erkeklerin %95'i puberteye 9-14 yaş arasında girer ve puberte başlaması ortalama 11.9 yaşında olur. Testis büyümesi ile başlayan puberte pubik kıllanma, peniste büyüme ve spermarş ile devam eder.

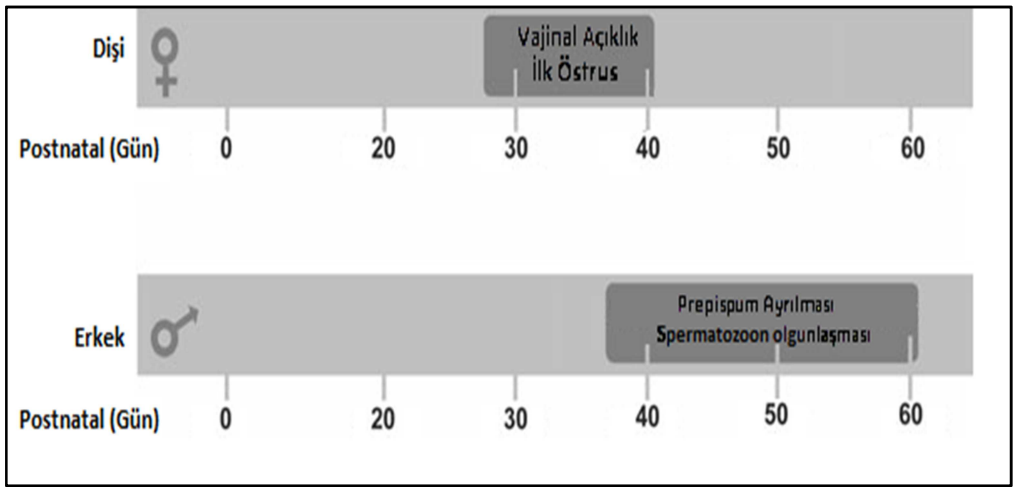
Erkek çocuklarında büyüme atılımı genellikle kız çocuklarına nispeten daha geç meydana gelmekte ve ortalama 14 yaşında görülmektedir. Ayrıca puberte gelişiminde kas ve kemik kitlesindeki artışın kız çocuklarından daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Pubertenin başlamasının ve ilerlemesinin bilhassa çocuğun beslenme durumu, aktivite seviyesi ve maruz kaldığı çevresel faktörlerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (4). Puberte oluşumunda yer alan ve gonadarştan bağımsız olan diğer bir önemli gelişimsel süreç ise adrenarştır. Adrenarş, adrenal korteksin olgunlaşmasını ve dolayısıyla oluşan matürasyonla birlikte adrostenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) sekresyonundaki artışı ifade eder (48). Adrenarş, hem erkek hem de kızlarda 8 yaş civarında başlar ve pubertede meydana gelen aksiller ve pubik kıllanmadan sorumludur (49). Kızlarda pubertenin meydana gelmesinde görülen bulgular erkeklere göre 1 yıl daha erken başlamaktadır (6). Pubertenin gelişmesi kızların %85'inde meme gelişimi (telarş) ile başlamaktadır. %15'inde ise ilk belirti pubik kıllanmanın meydana gelişidir (pubarş). Pubik kıllanma adrenal androjenlerde özellikle de dehidroepiandrosteron sülfatta (adrenarş) oluşan artış sonucu oluşur.

Meme gelişimi ise ortalama 10.4 yaşında başlamakta fakat 8-13 yaşlar arasında başlaması normal kabul edilmektedir (4). Kızlarda ikincil seks karakterleri pubertenin ilk belirtisi olan meme dokusu gelişimi (Telarş) ile başlayıp pubik (Pubarş) ve aksiller kıllanma (Aksillarş) ve menarş sırasıyla devam etmektedir (6). Menarş (menstrüasyonun başlaması) ortalama 13 yaşında meydana gelmektedir. Puberte düşük vücut yağ miktarına sahip ve yoğun aktivite gösteren çocuklarda gecikirken, obez çocuklarda daha erken yaşlarda görülebilmektedir (4). Pubertede pek çok vücut yapısı ve sisteminde meydana gelen boyut, şekil, kompozisyon ve fonksiyon gelişimini içeren bu değişiklikler genellikle 3-4 yılda tamamlanır (50).

3.1.8. Ratlarda Puberte

Erkek ratlarda pubertenin belirteci, prepisyum ayrımının oluşmasıdır (51, 52). Dişi ratlarda ise vajinal açıklığın oluşması ve ilk proöstrustur. Vajinal açıklık ilk kez 33-42. günlerde ve vücut ağırlığı yaklaşık 100 g iken oluşur. Düzenli östrus siklusları ise vajinal açıklık başlangıcından itibaren yaklaşık bir hafta sonra oluşur. Erkek ratlarda sperm doğumdan sonra ilk kez 45. günden itibaren üretilir. Fakat optimum üretim 75. günden önce olmamaktadır (53). Testislerin skrotuma inmesi ise yaklaşık olarak 30-60. günler civarında olur (54). Bazı erkeklerde kauda epididimiste 40. gün civarında sperm görülebilir. 90. günle birlikte hemen hemen tüm hayvanlarda sperm görülür. 70. gün civarında koagülasyon bezleri, prostat ve seminal vezikül ağırlığı artmaya başlar.

Sertoli hücrelerinde FSH reseptörlerindeki artış nedeniyle testis ve epididimis ağırlığı da 70. gün civarında maksimum değerine ulaşır. Sertoli hücrelerindeki androjen reseptörlerinin sayısı, postnatal 10-20. günden pubertenin meydana geldiği doğumdan sonraki 35-60. güne kadar artar. Meydana gelen bu artış androjenlerin erkekte puberte oluşumunda önemli bir rol oynadığını gösterir (Şekil 6) (54).



Şekil 6. Ratlarda pubertal olgunlaşma dönemi (Kaynak 55'ten değiştirilerek alınmıştır).

3.1.9. Ratlarda GnRH ve Gonadotropin Sekresyonu

Ratlarda hipotalamik GnRH düzeyi hamilelik döneminin 17-18. günlerine kadar düşük kalır. Hemen sonrasında artmaya başlar ve doğum zamanına kadar oldukça yüksek düzeyde kalır. Fetal 17. günde LH seviyesi ölçülebilir düzeydedir. FSH seviyesi 19-21. günlerle birlikte ölçülebilir seviyeye gelir.

Erkek ratlarda hipotalamik GnRH seviyesi, postnatal gelişim boyunca artmaya devam eder. Hatta yetişkinlikte de bu artış sürer. Yaş ilerledikçe GnRH uyarımına kademeli bir şekilde cevabın artması ile hipofiz LH ve FSH seviyesi giderek artar. Erkeklerde LH seviyesi 35-45. günler arasında maksimuma ulaşır (56). LH salınımı hem erkek hem de dişilerde pulsatil bir şekilde sekrete edilir (54).

Puberte öncesi LH sekresyonu, bazı araştırmalara göre puberte yaklaştıkça artarken diğer bazı çalışmalar tam aksine azaldığını göstermiştir. Fakat yapılan birçok çalışmaya göre serum LH seviyesi bu dönemde hemen hemen hiç değişmemiştir. LH seviyesinin bu şekilde sabit kalmasının puberte öncesi de dâhil LH'nın pulsatil bir şekilde sekrete edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Neonatal dönemde serum gonadotropin seviyesi yüksektir. Fakat doğumdan birkaç gün sonrasında hızla düştüğü görülür (56). Erkek ratlarda puberte FSH sekresyonundaki artışla ilişkilendirilmiştir (54). Serum FSH seviyesi postnatal dönemde artar ve genellikle 30-40.günlerde maksimuma ulaşır. Ardından serum testosteron seviyesinin artışı ile birlikte kademeli bir şekilde azalmaya başlar (56). FSH kan-testis bariyeri nedeniyle doğrudan spermatosit ve spermatitlere ulaşamadığı için muhtemelen Sertoli hücreleri aracılığıyla spermatogenezisi oluşturur. Erkeklerde LH salınımları testosteronun güçlü negatif feedback etkisinden dolayı güçlükle tespit edilir. Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibin ise erkek ratlarda FSH sekresyonunun inhibisyonunda temel rol oynar (54). Ratlarda gonadotropin sekresyonunu kontrol eden 2 grup nöron vardır.

Bunlardan ilki opioid nöronlarla ilişkilendirilmiş ve GnRH puls jeneratörünün altbirimi olan nöronlardır. Bu nöronlar MBH'ta bulunurlar. İkinci grup nöron ise GABA ile ilişkilendirilmiştir ve POA'da yerleşim gösterdiği bilinmektedir (57). Puberteyi başlatan mekanizma primat ve kemirgenlerde temel olarak farklıdır (31). Primatlarda pulsatil GnRH sekresyonunun yenidoğan ve puberte döneminde yoğun bir şekilde sekrete edilirken juvenil duraklama döneminde oldukça azalması HHG aksının primatlarda ayırd edici özelliğidir. Kemirgenlerde ise primatlarda puberte öncesi oluşan juvenil duraklama oluşmaz (46). Ayrıca maymunlarda kastrasyon, neonatal dönemde ve puberteye girişten sonra gonadotropin sekresyonunu uyarır. Fakat juvenil dönemde ve puberteye girişten önce bu uyarım gerçekleşmez (58). Ratlarda ise kastrasyon ile oluşturulan gonadotropin artışı neonatal dönemde başlar ve yaşam boyu sürer (31). Kemirgenlerde, GnRH sekresyonu puberte öncesinde güçlü steroid inhibisyon ile baskılanırken (59), insan ve primatlarda gonadal sinyallerden bağımsız bir şekilde santral mekanizmalar inhibisyon oluşturur (46, 60).

3.2. RFamid Nöropeptitler

3.2.1. Kisspeptin

KiSS-1 geni tarafından kodlanan 145 amino asitli protein, enzimatik olarak kisspeptin-54 veya metastin adı verilen bir peptidin yanı sıra 14, 13 veya 10 amino asitli daha kısa peptidlere parçalanırlar (61, 62) ve topluca kisspeptin olarak adlandırılırlar.

Bu peptitler (kisspeptin 54, 14, 13 ve 10) üreme ve enerji metabolizmasıyla ilişkili çok sayıda fonksiyonu olan RFamid peptit ailesinde yer alır (63). Kisspeptinlerin hepsi ortak bir C-terminal dekapeptid (kisspeptin-10) taşırlar ve GPR54 reseptörüne bağlanarak agonist aktivite gösterdikleri bilinmektedir (61). Kisspeptin-10 reseptör aktivasyonu için gerekli olan minimum kisspeptin dizisidir (34). GPR54 reseptörü G-protein bağlı reseptörler (GPCR) ailesinde yer almaktadır. GPR54 reseptörünü kodlayan gen Lee ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş (64) ve insanda bilhassa pankreas, hipofiz, plasenta ve spinal kortta yüksek seviyede eksprese edildiği görülmüştür. Bu nedenle endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde rol alabileceği düşünülmüştür (61). Daha sonra 3 farklı araştırma grubu (61, 65, 66) 2001 yılında metastinin (kisspeptinin-54) GPR54 adlı bir reseptöre ait ligand olduğunu bildirmiştir. Literatürde GPR54 reseptörü yerine artık KiSS1R (kisspeptin reseptörü) terimi kullanılmaya başlanmıştır (67).

Kisspeptin nöronları yetişkinlerde MBH ve POA'da bulunur. MBH'da bulunan kisspeptin nöronları ARC'de yer alırlar. Kemirgenlerde ise anteroventral periventriküler (AVPV) nükleusta yerleşim gösterdikleri bilinmektedir. ARC'de yer alan kisspeptin nöronları tüm türlerde tonik gonadotropik sekresyonun hipotalamik kontrolünün önemli bir parçasıdır (43). Kisspeptin ve reseptörü olan GPR54 GnRH sekresyonunun kontrolünde anahtar faktörler olarak öne çıkar. Kis1r temel olarak GnRH nöronlarının normal fizyolojik fonksiyonları için gereklidir (34).

Birçok çalışmadan elde edilen sonuçlar kisspeptinin GnRH nöronlarını aktifleştiren hipotalamik yolaklar aracılığıyla gonadotropin sekresyonunu uyardığını göstermiştir (68). Kisspeptinlerin pubertal olgunlaşmada önemli bir rol aldığı ilk kez 2003'te insan ve farelerde kisspeptin reseptöründe meydana gelen mutasyon veya delesyon sonucu pubertenin oluşmaması ve bunun sonucunda infertilite görülmesi ile anlaşılmıştır (69). Genetik olarak GPR54 delesyonlu farelerde pubertal olgunlaşma yetersiz kalmaktadır. GPR54'den yoksun farelerin (GPR54 -/-, geni homozigot mutant) gonadotropin seviyeleri düşüktür ve dolayısıyla azalmış gonadal hormon sekresyonu ile karakterize edilen HH gösterirler ve puberteye erişemezler. Bunun sonucunda erkek farelerde testisler gelişmemekte, dişi farelerde ise vajinal açıklık (VA) oluşumu gecikmekte ve ovaryumlarda antral folliküller gelişmemektedir. Bu farelerde hipotalamusta GnRH seviyesi normal olup, gonadotropin ve GnRH eksojen verildiğinde cevap oluşturmaktadırlar (70, 71). Ayrıca GPR54 mutasyonlarının kisspeptin yanıtına yönelik intrasellüler sinyallerin uzamış aktivasyonuna neden olarak insanlarda merkezi puberte prekoks oluşmasına neden olduğu da bilinmektedir (67). Kisspeptin-GPR54 ilişkisine yönelik olarak GPR54 geni bakımından mutant olan farelerde kisspeptinin gonadotropin sekresyonunu uyarmadığı görülmüş ve etkisini GPR54 reseptörü aracılığıyla gösterdiği anlaşılmıştır (68). Bunun sonucunda GPR54 mutasyonları ile seksüel gelişim, reprodüktif durum ve üretkenliği etkileyen tüm farklı gelişimsel fenotipik bozuklukların meydana geldiği görülmüş ve kisspeptin-

GPR54 sisteminin GnRH nöronlarının aktif olduğu puberte ve erişkinlik, neonatal yaşam ve fötal gelişimde de gerekli olduğu anlaşılmıştır (72).

Primatlar ve ratlar dâhil birçok türde kisspeptin uyarımı ve Kiss1 mRNA seviyesinin pubertede arttığı bilinmektedir. Benzer şekilde GPR54 ekspresyonu da pubertal gelişimde artar (68). Ratlarda AVPV ve ARC'de KiSS-1 mRNA seviyesinin puberte öncesi hem erkek hem de dişi ratlarda artmaktadır (31). Primatlarda da benzer şekilde GPR54 mRNA seviyelerinin juvenil dönemden midpubertal döneme kadar, KiSS-1 mRNA seviyelerinin ise puberteye girişle beraber arttığı bilinmektedir (73). Kısaca kisspeptin ve GPR54 aktivasyonu pubertal gelişim boyunca artar ve kisspeptin nöronlarının pubertede gonadal aksın uyanmasında, yetişkinlikte ise üreme faaliyetlerinin düzenlenmesinde temel olarak rol alır (68). Gonadal aksın düzenlenmesinde seks steroidlerinin KiSS1 ve GPR54 genleri üzerinde düzenleyici olduğu bilinmektedir. Östrojen ve testosteron hipotalamusta KiSS1 mRNA ekspresyonunu inhibe etmektedir. Oluşturulan bu inhibitör etki ise MBH'da bulunan ARC üzerinden gerçekleşmektedir. Sonuç olarak kisspeptin-GPR54 sisteminin GnRH nöronlarını uyarması seks steroidlerinin negatif feedback etkisi ile kontrol edilmektedir. Daha sonra yapılan diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar erkek ratlarda testosteronun kisspeptin sekresyonunu ARC'de inhibe ettiğini, AVPV'de ise uyardığını göstermiştir (74).

3.2.2. RFRP-3

GnIH (Gonadotropin inhibe edici hormon), 2000 yılında, 12 amino asitlik hipotalamik nöropeptid şeklinde izole edilmiş ve bıldırcın hipofizinde gonadotropin sekresyonunu baskılayabilme özelliği nedeniyle GnIH ismi verilmiştir (75, 76). GnIH'nın kanatlılarda başlıca paraventriküler nükleusta (PVN) sentezlendiği bilinmektedir. Memelilerde RFRP-1 ve RFRP-3 olmak üzere 2 biyolojik aktif GnIH homoloğu bulunmaktadır. Ratlarda RFRP-3, insanlarda RFRP-1 ve RFRP-3 olmak üzere memeliler de dâhil diğer birçok omurgalıda GnIH homologları tanımlanmıştır. Kuşlarda olduğu gibi memeli GnIH homologları (RFRP'ler) rat, hamster ve koyun gibi birçok memeli türünde gonadotropin salınımını doğrudan inhibe etmektedir. Genellikle GnIH ve homologları üremeyi düzenlemek için omurgalı türlerinde benzer şekilde etki ederler (76).

Gelişmiş omurgalılarda gonadotropin sekresyonunun kontrolünde meydana gelen inhibitör etki baz alınarak, memelilerde yer alan RFRP'lerin kanatlılardaki GnIH'ya karşılık geldiği önerilmiştir (77). RFRP-3 hücre gövdelerinin ratlarda hipotalamusun kaudal kısmı, periventriküler nükleus (PeVN) ve hipotalamusun ventromedial nükleusunun (VMN) aşağı kısımları ve civarındaki bölgelerde bulunduğu bilinmektedir (78). GnIH hücre gövdelerinin insan beyninde ise dorsomedial nükleusta (DMN) bulunduğu ve POA'daki GnRH nöronlarına ve median eminense projekte olduğu bilinmektedir (79). RFRP-3'ün *in vitro* çalışmalarda LH ve FSH salınımını baskıladığı ve HHG aks üzerindeki temel inhibitör olarak görev yaptığı belirtilmiştir (80).

Aynı zamanda *in vivo* çalışmalarda da rat ve hamsterlarda gonadotropin sekresyonunu azalttığı belirlenmiştir (81). RFRP-3'ün memelilerde GnRH sekresyonunu etkilemeden doğrudan hipofize etki ederek gonadotropin sentez ve sekresyonunu inhibe ettiği de görülmüştür (81, 82). Sonuçta GnIH kuş ve çok sayıda memeli hayvanda HHG aksın tüm seviyelerinde yer almakta ve homologları ile birlikte omurgalılarda üremede anahtar nörohormonlar olarak yer almaktadır (76).

3.3. Leptin ve Puberte

Leptin ilk kez Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilmiş (83), 167 amino asit dizisi içeren ve temel olarak beyaz adipoz dokuda eksprese edilen bir hormondur. Plasenta, meme dokusu, ovaryum, iskelet kası, mide ve hipofiz bezinde de eksprese edildiği bilinmektedir (84). Leptinin fonksiyonundan serbest formunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (85). Leptin düzeyi seksüel dimorfizm göstermekte olup kadınlarda menopoz sonrası düşmesine rağmen genellikle erkeklere göre nispeten daha yüksek düzeydedir. Subkutan yağ visseral olana göre daha fazla leptin üretmesi nedeniyle seviyesinin kadınlarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Leptin düzeyi glikokortikoidler, kateşolaminler, sitokinler ve seks steroidleri de dâhil birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir (84). Yapılan çalışmalar leptin seviyesinin vücut yağ oranı ve vücut kitle indeksiyle ile orantılı olduğu göstermiştir. Fakat diğer çok sayıda etken leptinin düzenlenmesinde görev almaktadır (86, 87).

Leptinin temel fonksiyonu, beyin özellikle de hipotalamus üzerinde negatif feedback etki ile gıda alımı ve enerji metabolizmasınının regülasyonunu sağlamak ve obezite gelişmesini engellemektir (85). Leptin reseptörlerinin hipotalamus ve ön hipofizin gonadotrop hücrelerinde bulunduğu bildirilmiştir (88). Leptin, hipotalamusta ARC'de GnRH salınımını arttırarak HHG aksı üzerinde direkt uyarıcı etkiye sahiptir (89). Leptin reseptörlerinin granuloza, teka ve intersitisyel hücreler dâhil ovaryum folliküler hücreler (90) ve Leydig hücrelerinde (91) bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle leptinin üreme sisteminde de önemli etkilere sahip olabileceğini düşünülmüştür (92, 93). Leptin ve üreme arasındaki ilişki ilk kez leptin gen mutasyonlu obez (ob/ob) homozigot mutant farelerde gösterilmiştir. Bu fareler ob geni bakımından mutant oldukları için obez ve infertildirler. Ayrıca diyet kısıtlamasıyla da obezite düzelmemiştir. Sonrasında leptin uygulaması ile sterilite düzelmiş ve leptinin doğrudan üreme fonksiyonunda meydana gelen bu değişimden sorumlu olduğu görülmüştür (94). Nöropeptit-Y ekspresyonu genellikle gıda kısıtlaması veya insülin bağımlı diyabetes mellitus gibi uygun olmayan metabolik şartlarda çok artmaktadır. Artan nöropeptit-Y nöron aktivitesi HHG aksı inhibe etmektedir. Bu nedenle gıda kısıtlaması veya aşırı enerji tüketimi gibi durumlarda seksüel olgunlaşma ve üreme fonksiyonlarını inhibe eden bir mekanizma olarak iş görmektedir. Uygun beslenme koşullarında ise leptin seviyesinin artıp nöropeptit-Y aktivitesini azaltarak GnRH ve LH-FSH üzerindeki baskılayıcı etkisini ortadan kaldırdığı düşünülmektedir (95).

Leptinin pubertal dönemlerde sekresyonuna ilişkin olarak prepubertal ve geç pubertal dönemde insanlarda yapılan çalışmalarda serum leptin seviyesinin puberte öncesinde erkek çocuklarda maksimuma ulaştığı, kız çocuklarda ise puberte boyunca sürekli olarak arttığı görülmüştür (96). Leptin proteinleri veya fonksiyonel leptin reseptörleri yokluğunda pubertenin meydana gelmediği, FSH ve LH seviyelerinin de düşük olduğu bildirilmiştir (97, 98). Yetişkinlerde ise yaşlanmayla beraber leptin seviyesinin erkeklerde testosteronun azalmasına bağlı bir şekilde arttığı, kadınlarda ise menapoz sonrası azaldığı görülür (99). Leptin seviyesinin doğrudan adipoz doku miktarıyla orantılı olduğu bilinmektedir, dolayısıyla leptinin üreme ve menstrüal siklusun sürdürülmesi ve pubertenin başlayabilmesi için ihtiyaç duyulan gerekli enerji kaynağı bilgisini beyine ileten bir sinyal olduğu kabul edilmektedir (100). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar leptinin puberte için gerekli olduğu fakat pubertenin başlayabilmesi için tek başına yeterli olmadığını göstermiştir (96).

3.4. GnRH Sekresyonunu Etkileyen Nörotransmitterler

3.4.1. İnhibe Edici Nörotransmitterler

3.4.1.1. GABA

GABA glutamat dekarboksilaz enzimi aracılığıyla glutamattan sentezlenen ve hipotalamusta temel inhibitör olarak görev yapan nörotransmitterdir (31, 40).

Beyinde GABA'ya ait, $GABA_A$, $GABA_B$ ve $GABA_C$ olmak üzere 3 reseptörü vardır (31). GnRH nöronları, hem $GABA_A$ hem de $GABA_B$ reseptörlerini eksprese ederler. GnRH nöronlarına ulaşan GABAerjik nöronların kaynakları henüz tam bilinmemekle birlikte AVPV ve SCN'ta yerleşim gösterdiği tahmin edilmektedir.

Hayvanlarla yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu, GABA'nın GnRH/LH sekresyonu üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Fakat uyarıcı etkiye sahip olduğunu gösteren bazı çalışmalar da mevcuttur (40). Uyarıcı etkisine ilişkin olarak GT1 hücreleri ile yapılan bazı çalışmalarda GABA uygulamasının GnRH sekresyonunu uyardığı görülmüş fakat daha sonra bu uyarımın ardından uzun bir inhibisyon meydana geldiği fark edilmiştir (31). GABA'nın GnRH sekresyonunda hem uyarıcı hem inhibe edici olmasına ilişkin, yapılan çalışmalarla kısmen de olsa oluşan çelişki açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu konuda ileri sürülen hipotezlerden ilki GABA'nın uyarıcı ya da inhibitör bir nörotransmitter olarak iş görmesinin reseptör altbirimine bağlı olarak değişebildiğini söyler (31). Diğer bir görüş ise $GABA_A$ reseptörünün özelliklerinin gelişimsel dönem boyunca değişebildiğini öngörür. Çünkü GnRH nöronları henüz olgunlaşmamış iken GABA uyarıcı, GnRH nöronları olgunlaştığında ise inhibitördür. GABA'nın inhibe edici etkisine ilişkin yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler, GnRH nöronları üzerinde GABA ile oluşturulan inhibisyonun $GABA_A$ reseptör altbiriminin yapısında meydana gelen değişimler sonucu oluştuğunu göstermiştir (101).

GABA primatlarda pulsatil GnRH/LH sekresyonunda $GABA_A$ reseptörüyle inhibitör, $GABA_B$ reseptörüyle ise uyarıcı nörotransmitter olarak iş görür (31). $GABA_A$ reseptörleri primatlarda puberte öncesinde pulsatil GnRH sekresyonunun merkezi inhibisyonundan sorumludur (102). GABA'nın puberte öncesinde GnRH sekresyonunu baskılamasına ilişkin primatlarda yapılan çalışmalarda, GABA seviyesinin GnRH sekresyonunun azaldığı prepubertal dönemde, pubertal döneme göre çok daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca GABA antagonist uygulamasının prepubertal dişi primatlarda prekoks menarşa neden olduğu da görülmüştür (31, 60). Kemirgenlerde ise primatların aksine $GABA_A$ reseptör aktivasyonunun prepubertal dönemden ziyade puberte dönemi içerisinde gerçekleştiği ve $GABA_A$ reseptör agonisti uygulamasının puberte öncesinde LH sekresyonunu arttırdığı bilinmektedir (102).

3.4.1.2. Opioidler

Endojen opioidler endorfin, enkefalin ve dinorfin olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Endorfinler içerisinde ß-endorfin μ (mü) ve ε (epsilon) reseptörlerine bağlanarak etki eder. Enkefalin ve dinorfinler ise κ (kappa) ve σ (sigma) reseptörlerine bağlanarak etki etmektedir (103). Opioidler, GnRH sekresyonu üzerine inhibitör bir etkiye sahiptir (32). Opioid agonistlerinin gonadotropin sekresyonunun inhibe ettiği antagonistlerinin ise uyardığı bilinmektedir (104). Gonadotropin sekresyonunun düzenlenmesi ve LH sekresyonunun kontrolünde endojen opioidler içerisinde en çok ß-endorfin önem arz etmektedir (103).

ß-endorfinin ventro medial ve anterior hipotalamik alan ve preoptik septal alan üzerinden LH sekresyonunu azalttığı düşünülmektedir. Sistemik olarak opioid antagonist uygulaması GnRH sekresyonunu ve dolayısıyla LH sekresyonunu arttırmaktadır. Antagonistlerin bu etkilerinin aksine endojen ve ekzojen opioid uygulamasının GnRH sekresyonunu inhibe ettiği ve sonrasında LH sekresyonunu da bu yolla baskıladığı bilinmektedir. LH sekresyonu üzerindeki etkilerinin aksine opioidlerin birçoğu ve analogları FSH sekresyonu üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir. Opioidler insanda pubertal dönemde HHG aks üzerinde farklı etkilere sahiptir. Uzun süreli opioid antagonist uygulamasının ilkin pubertede olan kız ve erkek çocuklarda LH sekresyonunu arttırmadığı fakat pubertenin ilerleyen dönemlerinde arttırdığı görülmüştür. Erkek çocuklarda yapılan çalışmalarda, seksüel olarak olgun olan erkek çocuklarda opioid antagonist uygulaması LH puls sıklığı ve genliğini arttırmış, prepubertal dönemde olan çocuklarda ise azaltmıştır. Elde edilen sonuçlar santral opioid sisteminin yalnızca seks steroidleri varlığında işlevsel olduğunu göstermiştir (105).

3.4.2. Uyarıcı ve Diğer Nörotransmitterler

3.4.2.1. Glutamat

Glutamat, hipotalamustaki temel uyarıcı nörotransmitterdir. GnRH sekresyonunun uyarımı ve puberteye girişin kontrol edilmesinde büyük önem taşımaktadır (31, 60). 2 temel reseptör grubuna sahiptir.

Bunlar; iyon kanalları ile eşleşmiş olan iyonotropik reseptörler (NMDA, kainat ve AMPA) ve g-proteinlerle eşleşmiş olan metabotropik reseptörlerdir. Her iki grupta bulunan tüm reseptörler hipotalamusta bulunurlar (31). Yapılan birçok çalışma glutamatın puberteye girişte GnRH sekresyonunun artmasına neden olduğunu göstermiştir. Ancak glutamat ile meydana gelen bu artış, puberteye girişte gözlenen GnRH sekresyon artışından tek başına sorumlu değildir (60).

Glutamat, pulsatil GnRH sekresyon artışında NMDA ve kainat reseptörleri ile iş görür. Her 2 reseptör de seksüel olarak olgunlaşmamış rat ve primatlarda GnRH/LH sekresyonunu uyarır. NMDA reseptörlerinin uyarılması rat ve primatlarda prekoks pubertenin oluşmasına neden olurken, bloke edilmesi ise pubertenin gecikmesine neden olur (31). Pubertal dönemde GnRH sekresyonunda meydana gelen artışın, glutaminin glutamata dönüştürülmesinden sorumlu olan glutaminaz enziminin aktivitesindeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (44). Yapılan çalışmalarda, puberte sonrasında GnRH nöronlarına gelen uyarımın artmasıyla, puberte öncesine göre glutamat sentezinde ilkin postnatal dönemde artış olduğu ve glutaminaz aktivitesinin de bu dönemde arttığı gözlenmiştir (106, 31). Dolayısıyla puberteye giriş, GnRH'nın glutamata olan duyarlılığının ve hipotalamusta glutaminaz aktivitesinin artması ile temsil edilir (106). Puberteye girişte önemli bir rol oynayan glutamat seviyesi, prepubertal dönem boyunca oldukça düşüktür. Fakat başlangıçta pubertal gelişim döneminde önemli derecede artar, puberteye girişten sonra maksimum seviyesine ulaşır ve midpubertal dönem boyunca yüksek kalır.

Pubertal dönemde glutamat sekresyonunda meydana gelen bu artış, GABA sekresyonunda oluşan azalışı takiben oluşur (101, 106). Puberte öncesinde GABA transmisyonunda meydana gelen bu azalışın kainat reseptörlerinde meydana gelen artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (106).

3.4.2.2. Dopamin

Dopamin, amino asit dekarboksilaz aracılığıyla L-dopadan sentezlenir (107). Dopaminerjik nöronlar birçok beyin bölgesinde bulunurlar. Bunlardan ilki bazal gangliyonlarda bulunan ve substantia nigradan striatuma projekte olan nigrostriatal sistemdir. İkincisi ise ventral tegmental alandan nuklues akumbens ve limbik subkortikal alanlara projekte olan mezokortikal sistemdir. Dopamin reseptörleri ise 2 temel gruba ayrılır. Bunlar; D_1 benzeri (D_1 ve D_5) ve D_2 benzeri (D_2, D_3 ve D_4) reseptörlerdir (22). Dopamin nöronlarının GnRH nöronları ile sinaps oluşturmaları nedeniyle dopaminin pubertede rol oynayabileceği düşünülmüştür (31). Buna ilişkin dopamin agonistleri yapılan bazı çalışmalarda kronik D_1/D_2 reseptör agonist uygulamasının dişi ratlarda erken puberteye neden olduğu görülmüş fakat aynı etki diğer bir antagonist uygulamasında da gözlenmiştir. Dopamin puberte ve GnRH sekresyonu üzerinde hem uyarıcı hem de inhibe edici etkiye sahiptir. Ayrıca dopamin agonistlerinin LH sekresyonunu uyardığı, antagonistlerinin ise inhibe ettiği yada herhangi bir etkisinin olmadığı da bilinmektedir (31).

3.4.2.3. Serotonin

Serotonin, triptofan hidroksilaz aracılığıyla triptofandan sentezlenir Merkezi sinir siteminde ise temel olarak, büyük bir kısmı spinal kord, serebellum, neokorteks ve limbik sisteme projekte olan raphe nuklesunda bulunmaktadır (22) ve 7 farklı reseptör grubuna sahiptir (31). Mevcut olarak bilinen 14 farklı serotonin reseptör alttipi vardır. Ancak bu reseptör alt tiplerinin sadece belli bir bölümü beyinde meydana gelen fizyolojik olaylarda görev yapmaktadır. Hipokampus ve dorsal rafe nükleusunda özellikle 5-HT_{1A} reseptörlerinin yer aldığı bilinmektedir. 5-HT_2 reseptörlerinin ise en yoğun olarak beyin korteksi ve kaudat nükleusta bulunur. Beynin diğer bölgelerinde çok az bulundukları belirlenmiştir (108). Serotonin sistemi çok sayıda reseptör tipi ile beyinde çok geniş bir yayılım alanına sahiptir. Dolayısıyla farklı birçok alanda fizyolojik açıdan çeşitli regülatör etkileri vardır. Bu etkiler uyku ve iştah gibi hayati olaylardan duygu durumunun düzenlenmesine kadar normal ve patolojik anlamda hayatı etkileyen duygusal fonksiyonları kapsayan geniş bir çeşitliliğe sahiptir. Depresif bozuklukların biyolojik temelleri bakımından serotonin sistemi çok özel bir önem taşımaktadır. Bu sistem aracılığıyla etki eden ilaçlar, depresif bozuklukların tedavisinde etkili olmaktadırlar. Aynı zamanda obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu gibi çeşitli anksiyete bozukluklarının tedavisi bakımından da önem arz etmektedirler (108). Bu reseptörlerden 5-HT_{1A} 'nın majör depresyon ve anksiyetede, 5-HT_{2A}'nın ise depresyon patogenezinde rol aldığı bildirilmiştir (109).

5-HT_{2A} postsinaptik olan düzenleyici reseptördür ve genel olarak 5-HT_2 şeklinde tanımlanır ve serotonin reseptörlerinin en önemlilerinden birisidir. Serotonine ilişkin davranışsal etkilerin büyük bir kısmı 5-HT_2 reseptörleri ile meydana gelmektedir. 5-HT_2 reseptörlerinin uyarılması; ajitasyon, akatizi, bunaltı, panik atakları, uykusuzluk, cinsel disfonksiyon oluşmasına neden olmaktadır (108).

Serotoninin üreme sistemi üzerindeki etkisinin hipotalamus üzerinden olduğu düşünülmekte ve yapılan çalışmalar serotonerjik nöronlar ve GnRH nöronları arasında sinaps varlığına işaret etmektedir. Gonadal aksın normal aktivitesini sürdürebilmesi için belirli düzeyde serotonine ihtiyaç duyulduğu ve bu durumun serotoninin HHG aks üzerinde kolaylaştırıcı etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer bir ihtimal ise serotoninin HHG aks üzerinde farklı serotonerjik reseptörler ile uyarıcı ya da inhibe edici olarak görev almasıdır (110). GnRH sekresyonu üzerinde serotoninin etkilerine ilişkin yapılan çalışmalarda ise serotoninin reseptör gruplarından 5-HT_{2C}, 5-HT_4 ve 5-HT_7 reseptörlerinin aktivasyonu ile GnRH sekresyonunu uyardığı, 5-HT_{1A} reseptör aktivasyonu ile inhibe ettiği görülmüştür (111). Serotonin cinsiyet ve serotonin reseptörlerinin sinyal yolaklarına bağlı olarak GnRH sekresyonunu hem uyarıcı hem de inhibe edici olarak görev yapabilmektedir (112). Ayrıca gonadotropin sekresyonunda bu şekilde görev almasının serotonerjik sistemler arası anatomiksel farklılıktan kaynaklandığı da düşünülmektedir.

Çünkü dorsal raphe nuklesu uyarıcı, medial raphe nükleusu inhibe edici olarak görev yapar ve serotonin seviyesi gonadal durum ve gelişimsel döneme bağlı olarak değişiklik gösterir (31).

3.4.2.4. Norepinefrin

Norepinefrin, dopamin ß-hidroksilaz aracılığıyla dopaminden sentezlenir (113). Norepinefrin sekrete eden nöronlar lokus seruleusta bulunmaktadır (22). Lokus seruleus, pons ve mezensefalon arasındaki kavşakta çift taraflı olarak bulunan ve posterior kısma doğru yerleşim gösteren küçük bir alandır. Norepinefrin reseptörleri, alfa (α_1 ve α_2) reseptörler ve beta ($ß_1$ ve $ß_2$) reseptörler olmak üzere 2 gruba ayrılır (19). Norepinefrin alfa ve beta adrenerjik reseptörler içerisinde daha çok alfa adrenerjik reseptörlere affinite gösterir (22). Primatlarda α_1 ve ß reseptörlerinin uyarımı GnRH ve LH üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Buna ilişkin olarak adrenerjik α_1 blokeri uygulamasının GnRH sekresyonunu inhibe ettiği, agonist uyarımının ise GnRH sekresyonunu kolaylaştırdığı bilinmektedir (31). Ratlarda GnRH nöronlarına projekte olan noradrenerjik nöronlar, ventrolateral medulla ve nükleus traktus solitarusta bulunur. Noradrenerjik nöronların GnRH nöronlarına etki ettiği diğer bir alan ise median eminenstir (114). Median eminensten norepinefrin sekresyonu GnRH sekresyonu ile senkronize ve pulsatildir (31). GnRH sekresyonunun pulsatil bir şekilde sekresyonu norepinefrinin reseptör aktivasyonunun uygun olmasına bağlıdır.

Norepinefrinin pulsatil GnRH sekresyonunu kontrol etmekten ziyade oluşmasını sağladığı düşünülmektedir (114). Norepinefrinin HHG aksı üzerinde uyarıcı yada inhibe edici olması tamamen steroidlere bağlıdır. Yapılan çalışmalarda norepinefrinin overektomize ratlarda GnRH ve LH sekresyonunu baskıladığı fakat sonrasında progesteron/östrojen uygulaması yapılan overektomize ratlarda ise uyardığı görülmüştür. Elde edilen sonuçlar norepinefrinin HHG aksı α_1 adrenerjik reseptörler aracılığıyla uyardığı, ß reseptörler aracılığıyla da inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca overektomize ratlarda pulsatil norepinefrin uygulamasının LH sekresyonunu uyardığı fakat sürekli olarak uygulamanın LH sekresyonunu inhibe ettiği anlaşılmıştır. Genellikle norepinefrinin GnRH/LH sekresyonunu kolaylaştırdığı kabul edilir fakat bu sekresyonda neden gerekli olduğu henüz bilinmemektedir (103).

3.5. Antidepresanlar

Depresyon hem ciddi anlamda yeti kaybına neden olduğu için hem de dünyada hayat boyu prevalansı yaklaşık % 2-15 arasında olması nedeniyle ciddi bir küresel bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir (115). Depresyon, gelişmiş olan ülkelerde aktif olarak çalışılan yaşlarda meslekî ve toplumsal yeti yitimine yol açan hastalıklar arasında ise ilk sıradadır (116). Antidepresanlar çok sayıda psikiyatrik bozukluğun tedavisinde yaygın şekilde kullanılan ilaçlardır (117). Mevcut antidepresanlar tedavide etkili ve genellikle iyi tolere edilebilen ilaçlardır.

Çok sayıda etkili antidepresana karşın tedavi verimliliği ise her zaman optimum değildir. Yapılan çalışmalarda hastaların %30-40'ının tedaviye yanıt vermediği ve % 60'tan daha az bir kısmında iyileşme olduğu rapor edilmiştir (118). Antidepresan tedavisi alan hastaların yaklaşık % 70'i ise tedaviyi bırakma ya da dozları atlama nedeniyle tedavi sürecine uymamaktadır. Tedavinin yarıda kesilmesine dair birçok neden tespit edilmiş olmakla birlikte en yaygın sebebin yan etkiler olduğu bilinmektedir. Genellikle iyi huylu ve geçici yan etkiler, tehlikeli ve geri dönüşümsüz olanlara göre özellikle yeni antidepresanlarda çok daha yaygındır.

İlaçların yan etkileri her ne kadar kendine özgü olsa da ilaçların etki mekanizmaları ile açıklanabilir. Antidepresanların neden olduğu yan etkiler tedavi sürecinde genellikle ilk birkaç hafta içerisinde düzelmektedir. Oluşan yan etkiler her zaman dezavantaja sahip olmayabilir (119). Antidepresanların oluşturdukları yan etkilerin büyük bir kısmı günler hatta saatler içerisinde oluşabilirken tedavi edici etkileri ise haftalar sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle antidepresanların akut tolerabilitesinin etkinliğinin aksine doğrudan monoaminerjik veya diğer sistemlerde meydana gelen akut sinaptik etkiler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Kliniksel veriler spesifik nörotransmitterlerin farklı yan etkilerle ilgili olduğunu göstermiştir. Oluşan yan etkiler, ajanın nörotransmitter reseptörüne bağlanıp hücresel fonksiyonu etkilediği yada endojen nörotransmitter seviyesini etkiledikten sonra nörotransmitter reseptörlerine bağlandığı santral ve periferal sinapslardaki aktivitesi sonucu oluşur (120).

Antidepresanlar genellikle belirli nörotransmitterlerin sinir sonlanmasından geri alımını ve diğer nörotransmitter reseptörlerini bloke ederek iş görür. Oluşan bu blokaj en çok muskarinik (asetilkolin), histaminik (H1), alfa-1 adrenerjik, dopaminerjik ve (D2) ve muhtemelen serotonerjik (5-HT_{2A}) reseptörler ile ilişkilidir (119). Bilinen tüm antidepresanlar monoamin nörotransmisyonunu arttırmakta ve büyük bir kısmı serotonin taşınımında rol alan bir veya daha fazla geri alım taşıyıcısını bloke ederek iş görmektedir (121).

Şu anki mevcut antidepresanların etki gösterebilmeleri için 2 haftalık bir süre gereklidir. Fakat tamamen etki edebilmeleri için 6 haftalık bir süreye ihtiyaç duyulmaktadır. Sinapslarda oluşan farmakolojik etki ise saatlerden günlere kadar olan süre zarfında ortaya çıkar. Uzun bir zamana ihtiyaç duyulması ise oluşacak olan bu etkinin sinyal transdüksiyon yolak sistemi ve gen ekspresyonunda meydana gelecek olan değişikliklere bağlı olmasından kaynaklanmaktadır (122). Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), trisiklik antidepresanlar (TSA), selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI), noradrenerjik ve serotonerjik antidepresanlar (NaSSA), seçici noradrenerjik gerialım inhibitörleri (SNRI), noradrenalin ve dopamin gerialım inhibitörleri (NDRI), serotonerjik gerialım inhibitörleri (SARI) ve serotonerjik ilaçlar olmak üzere 8 sınıfa ayrılmaktadır (123).

3.5.1. Antidepresanların Üreme Sistemi Üzerindeki Etkileri

Antidepresanların yan etkileri arasında seksüel disfonksiyon giderek yaygınlaşmakta ve antidepresan kullanan hastaların tedaviyi yarıda bırakmalarının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır (124). Libidoda azalma meydana gelmesi, orgazm inhibisyonu, erektil disfonksiyon ve priapizm gibi etkiler antidepresan tedavi sürecinin tedaviye uyumunu olumsuz olarak etkileyen yan etkilerdir ve son zamanlarda oldukça önem kazanmıştır (117). Antidepresanların büyük bir kısmıyla cinsel disfonksiyon meydana geldiği bildirilmiştir. Özellikle hedef bölge haricinde diğer farklı bölgelere de etki etmelerinden dolayı farmakolojik olarak non-spesifik ilaçlar olarak tanımlanmış daha eski antidepresanların (trisiklikler ve geri-dönüşümsüz MAO inhibitörleri) hemen hemen tüm cinsel disfonksiyona ilişkin durumlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (117). Dopamin, noradrenalin, serotonin, nitrik oksit, asetilkolin, GnRH ve GABA dâhil birçok nörotransmitter ve hormonun normal seksüel fonksiyonların sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nörotransmitterler arasında dopamin, serotonin ve nitrik oksit, antidepresan ve antipsikotik ilaçlardan kaynaklanan seksüel disfonksiyonun tedavisinde en önemli rolü oynarlar. Bu nörotranmsittler arasında yer alan dopaminin santral seviyesinde meydana gelen artışı seksüel arzu ve penil ereksiyonu arttırabilmektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, dopaminerjik elemanların santral olarak seksüel davranışı kolaylaştırdığı görülmüştür. Birçoğu antipsikotik ilaç olmak üzere dopamin antagonistlerinin ise seksüel performansı doğrudan ya da dolaylı olarak azalttığı bilinmektedir.

Santral serotonerjik nörotransmisyonun artması ise seksüel davranışı azaltabilmektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda serotonin 5-HT_2 reseptör aktivasyonunun seksüel davranış üzerinde inhibisyon oluşturduğu bildirilmiştir (125).

3.5.2. Paroksetin

3.5.2.1. Genel Tanımı

1980'lerde, trisiklik antidepresanlar veya monoamin oksidaz inhibitörlerine göre çok daha az yan etkiye sahip olan SSRI'ların ortaya çıkması, öncelikle yetişkin olmak üzere çocuk ve ergenlerde duyusal hastalıkların tedavisinde önemli bir adım olarak görüldü (126). SSRI'lar depresyon tedavisinde ilk seçenek olarak trisiklik antidepresanların yerine geçmiştir ve şu anda A.B.D'de en çok reçete edilen antidepresanlar arasında yer almaktadır (119). Depresyon ve diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan 6 tip SSRI bulunmaktadır (127). Paroksetin 1990'ların başlangıcından bu yana mevcut olarak kullanılan ve SSRI'lar arasında kabul edilmiş ilk iki antidepresandan birisidir (128). SSRI'ların nispeten daha iyi tolere edilebiliyor olması seçiciliği ile ilişkilendirilmiştir (129). Paroksetin de dâhil olmak üzere SSRI'lar günümüzde en yaygın olarak kullanılan antidepresanlardır (122).

Paroksetin günümüzde sosyal fobi, panik bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk ve depresyon tedavisindeki etkinliği kabul edilmiş, geniş bir spektrum etkinliğine sahip güçlü bir SSRI'dır.

SSRI sınıfı içerisindeki en güçlü serotonin geri alım inhibitörüdür (130). İnsan beyninde serotonin içeren nöronlar büyük ölçüde beyin sapı ve spinal kortta yaygın olarak bulunur ve beynin çeşitli bölgelerinden projeksiyonlar almaktadırlar. Bu yaygın dağılım nedeniyle serotonin nöronlarının disfonksiyonu majör depresyon da dâhil olmak üzere çeşitli birçok hastalığın oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Bu durum aynı zamanda serotonin geri alım inhibitörlerinin neden birçok farklı etkiye sahip olduklarını ve anksiyete bozuklukları, majör depresyon ve çeşitli hastalıklarda kullanışlı olduklarını açıklamaktadır. SSRI'lar serotonin geri alımını etkilemeleri bakımından seçicidirler ve histaminik, adrenerjik gibi diğer çeşitli otoreseptörleri etkilemeden serotonin geri alımının inhibisyonunu sağlamak amacı ile geliştirilmişlerdir (131).

3.5.2.2. Etki Mekanizması

SSRI'lar ile serotonin geri alımının inhibisyonu ile ekstraselüler serotonin seviyesini arttırırlar. Oluşan bu etkinin temel mekanizma olduğu düşünülmekte ve tam olarak nasıl etki ettikleri henüz bilinmemektedir (128). SSRI'ların doğrudan etki mekanizmasına ilişkin olarak serotonin seviyesinin ilgili fizyolojik süreçlerin düzenlendiği farklı bölgelerde serotonin reseptörlerinin alt tiplerinde arttığı ve orta beyinde rafe nükleusunda somatodendritik 5-HT_{1A} otoreseptörlerinin desensitize olduğu düşünülmektedir. Oluşan desensitizasyon önemli beyin bölgelerinde serotonin seviyesini arttırmaktadır. Serotonin, anksiyete, duygu durumu ve düşünmeyi etkileyen dopamin, norepinefrin ve GABA arasındaki

homeostazisi düzenler. Bu denge bozulduğunda depresyon oluşmakta, SSRI'lar ise bu dengeyi yeniden kurmaktadır (131). SSRI'ların prefrontal kortek, basal gangliyonlar, limbik sistem ve hipotalamus üzerinden etki gösterdikleri düşünülmektedir (122).

Paroksetin somatodendritik 5-HT_{1A} ve terminal otoreseptörler 5-$HT_{1B/1D}$ reseptörlerinde adaktif değişiklikler meydana gelmesine neden olur (130). Normalde 5-HT_{1A} somatodendritik otoreseptörlerin uyarılması nöronal ateşlemeleri azaltır ve dolayısıyla projeksiyon alanlarında serotonin seviyesi azalır. Bu etki aynı zamanda SSRI'ların akut etkisinde de görülmektedir. Ancak kronik SSRI tedavisinde 5-$HT1_A$ desensitize hale gelir, ardından nöronal ateşlemede disinhibisyon oluşur ve serotonerjik nörotransmisyon artar. Bu sayede sürekli SSRI varlığında ekstrassellüler serotonin seviyesi artmaya devam eder (132).

3.5.2.3. Etkinliği ve Yan Etki Profili

Tüm SSRI'lar serotonin geri alımını inhibe ederek sinaptik aralıktaki miktarını arttırmaları bakımından aynı özelliğe sahiptirler fakat farmakolojik özellikleri birbirinden oldukça farklıdır. Beyinde bazı özel bölgelerde serotonin seviyesinde meydana gelen artış SSRI'ların tedavi edici özelliklerini göstermesini sağlar. Fakat SSRI'ların serotonin taşıyıcısı üzerindeki etkisi sadece belli bir bölgeye özgü değildir ve serotonin seviyesini santral ve periferal sinir sisteminde de arttırır. Bunun sonucunda bazı yan etkiler ortaya çıkar. SSRI'ların en yaygın yan etkisi mide bulantısı, baş ağrısı ve tremor olarak bildirilmiştir (127).

Diğer bazı araştırmacılar SSRI'larda görülen en yaygın diğer bir yan etkinin seksüel disfonksiyon olduğunu rapor etmişlerdir (119). Oluşan bazı yan etkilerin serotonin geri alım inhibisyonundan kaynaklandığı bilinmektedir. SSRI'lar yalnızca serotonin geri alımını inhibe etmezler, paroksetin gibi ilaçlar daha çok noradrenerjik geri alım inhibisyonu sağlamaktadır (127). Paroksetin, trisikliklere kıyasla kateşolaminerjik, dopaminerjik veya histaminerjik sistemlere karşı çok az affiniteye sahiptir, dolayısıyla santral ve otonomik yan etki oluşturma eğilimi daha azdır (130). Serotonin geri alımının inhibe edilmesi ile reseptörlerle etkileşime girecek olan serotonin miktarı artmaktadır. Dolayısıyla SSRI yan etkileri doz ve serotonerjik etkilerle ilişkilidir (129). SSRI'lar arasında paroksetin en fazla yan etkiye sahip ve dolayısıyla en yüksek bırakma oranına sahip olan antidepresanlardan birisidir. Uzun vadeli SSRI tedavisinde en rahatsız edici yan etkiler seksüel disfonksiyon, kilo alımı ve uyku bozukluklarıdır. SSRI'lar ayrıca iştahla ilişkili olan serotonin reseptörlerini azaltarak düzenlediği ve desensitizasyona uğrattığı için kilo alımına neden olma potansiyeline sahiptir (119). Bazı SSRI'lar tedavinin ilk aşamasında kilo kaybına neden olsa da 6 ay sonrasında sıklıkla kilo alımının olduğu gözlenmiş ve paroksetinin yaklaşık 6 aylık bir tedavide 10.8 kg kilo alımına neden olduğu görülmüştür.

Paroksetinin uyanıklık durumunu arttırdığı, REM ve yavaş dalga uykusunu, toplam uyku zamanı ve verimliliğini azalttığı görülmüştür (129). Antidepresanların yan etkileri arasında seksüel disfonksiyon giderek yaygınlaşmaktadır.

Antidepresan kullanan hastaların tedaviyi yarıda bırakmalarının en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. SSRI'lar ilk kez ortaya çıktığında oluşturdukları yan etkiler önemsenmemiş fakat sonrasında yapılan çalışmalar, SSRI kullanımı ile ilişkilendirilen seksüel disfonksiyon vakalarının % 24-73 arasında olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar paroksetinin diğer SSRI'lara kıyasla daha fazla seksüel disfonksiyon oluşumuna neden olduğunu göstermiştir (124). SSRI grubu antidepresanlar içerisinde erektil disfonksiyon, vajinal lubrikasyon zorlukları ve libido azalışı her 2 cins için de özellikle tedavinin ilk ayında en çok paroksetinde görülmektedir. Ejekülasyonda gecikme, anorgazm ve libidoda azalma, hastaların yaklaşık % 60'ında görülebilmektedir ve oluşan bu etkiler tedavi devam ettiği sürece sürmektedir (119).

SSRI'ların seksüel disfonksiyonu oluşturma mekanizması birçok faktöre bağlı olmakla birlikte temel olarak 5-HT_{2C} reseptörleri nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir (124). SSRI'lar, çocuk ve ergenlerde kullanımı artmış intihar riskiyle ilişkilendirilip kullanımına ilişkin uyarı yapılmadan evvel pediatrik depresyon tedavisinde oldukça yaygın bir şekilde kullanılan antidepresanlardı (133). Sonrasında tüm SSRI'ların pediatride kullanımının intihar riskini arttırdığına genel olarak bir uyarım meydana gelmiştir. Çocuklarda kullanımı resmi kabul alan tek SSRI fluoksetindir. A.B.D de dâhil farklı ülkelerde yapılan çalışmalar paroksetinin majör depresyon tedavisinde 18 yaş altı hastalarda kullanımının uygun olmadığını ve intihar riskimi 2 kat arttırdığını göstermiştir (134).

3.5.3. Bupropiyon

3.5.3.1. Genel Tanımı

TSA ve MAOI depresyon tedavisinde kullanılan ilk antidepresan sınıflarıdır. Günümüzde toksik doz ve yan etki profilini iyileştirmek amaçlı yeni antidepresanlar geliştirilmektedir (135). Bu yeni antidepresanlar arasında yer alan bupropiyon ilk olarak mevcut antidepresanların tolerabilitesini ve güvenliğini geliştirmek amacıyla üretilmiş (136) ve 1989'da A.B.D'de ortaya çıktığında diğer klasik antidepresanlardan farklı bir nörotransmitter sistemine sahip olduğu için atipik olarak sınıflandırılmıştır (120). Bupropiyon, Wellbutrin veya Zyban ticari isimleri ile mevcuttur (135). İlkin akut salınımlı olarak üretilmiş sonrasında yavaş salınımlı formu geliştirilmiştir. Depresyon, mevsimsel duygu durum bozukluğu, sigara bırakma, bipolar bozukluklar, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu ve diğer bazı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmakta olup 50'den fazla ülkede majör depresyonun tedavisinde ve sigarayı bırakmada yardımcı olarak 40 milyondan fazla kişi tarafından kullanılmıştır (136).

3.5.3.2. Etki Mekanizması

Bupropiyonun etki şekli SSRI ve trisiklik antidepresanlardan farklıdır ve monoamin oksidazları veya serotonin geri alımını inhibe etmezler.

Antidepresan etkisini dopaminerjik veya noradrenerjik mekanizmalarla dopamin ve norepinefrin gerialımını inhibe ederek gösterdiği bilinmektedir (135, 137). Ayrıca norepinefrin-dopamin üzerinde ikili etkiye sahip tek antidepresandır. Serotonerjik aktivitesinin olup olmadığı ise henüz bilinmemektedir (138). Etki mekanizmasının anlaşılmasına dair yapılan çalışmalarda bupropiyonun akut olarak uygulandığında dopamin ve norepinefrin nöronlarında ateşleme sıklığını azalttığı ve lokus seruleusta ise norepinefrin nöronlarında ateşlemeleri inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca yine akut uygulama ile nükleus akkumbenste ekstraselüler norepinefrin ve dopamin seviyesini arttırdığı da bilinmektedir (136). Prefrontal korteks ve nükleus akkumbenste dopamin nörotransmisyonunu arttıran tek dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Etki mekanizmasına ilişkin depresyon hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ise dopamin-norepinefrin bloke edici ilaçların, bupropiyonun antidepresan etkisinin azalttığı görülmüş ve dopamin ve norepinefrinin üzerinden ikili geri alım inhibisyonu ile etki ettiği anlaşılmıştır. Bupropiyon, insanda dopamin ve norepinefrin taşıyıcılarını inhibe eder ve dopamin inhibisyonunda norepinefrine göre biraz daha fazla etkilidir (120). Bupropiyonun etki mekanizmasına dair yapılan çalışmaların büyük bir kısmı dopamin geri alımını inhibe ettiğini göstermiş olsa da farmakolojik olarak çeşitli etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bupropiyonun aynı zamanda *in vivo* ve *in vitro* farmakolojik profil ve metabolizması bakımından türler arası varyasyona sahip olması etki mekanizmasının anlaşılmasını zorlaştırmaktadır.

Bupropiyon, kimyasal yapısı ve etki mekanizması itibariyle diğer tüm antidepresanlardan farklıdır ve antikolinerjik ve antihistaminerjik etkileri bulunmamaktadır. Ayrıca adrenerjik reseptörler üzerine doğrudan bir etkisinin olmadığı da bilinmektedir (139). Bu nedenle bupropiyon insanda norepinefrin-dopamin geri alımını diğer nörotransmitterlerin salınımı ya da taşınmasını etkilemeden ve diğer nörotransmitter reseptörlerine bağlanmadan inhibe etmektedir (120).

3.5.3.3. Etkinliği ve Yan Etki Profili

Bupropiyonun depresyon hayvan modellerinde bupropiyonun klasik trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleri kadar etkin olduğu görülmüştür (137). Majör depresyon tedavisinde bupropiyonun paroksetin de dâhil diğer birçok antidepresana göre daha iyi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda diğer birçok antidepresanın aksine kilo alımına neden olmamakta hatta kilo kaybı sağlamaktadır. Fakat obezite tedavisinde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından onaylanmamıştır (136). 8 haftalık tedavi süresi ile depresif semptomları azaltmada etkindir ve iyi bir şekilde tolere edilebilmektedir (137). Şu an doktorlardan tarafından tavsiye edilmesinde en önemli nedenler arasında halsizlik, seksüel disfonksiyon ve kilo alımı gibi yan etkiler bakımından iyi bir yan etki profiline sahip olmasıdır (138). Kliniksel olarak anlamlı değişimlere ve ciddi yan etkilere sahip değildir. SSRI'larla çok sayıda yan etkiyi paylaşmasına rağmen seksüel disfonksiyon, somnolans, diare ve bulantı dâhil birçok yan etki bakımından çok daha düşük bir insidansa

sahiptir. En yaygın yan etkileri ağız kuruluğu, bulantı, kabızlık, baş ağrısı, ajitasyon, insomnia, tremor ve deride kızarıklık oluşturmasıdır (137). Seksüel disfonksiyon görülme oranının SSRI'larda % 40-50 arasında olduğu, bupropiyonda ise bu oranın plasebo ile aynı olduğu ve SSRI'lardan çok daha az bir oranda olduğu bildirilmiştir (136). Üreme sistemi üzerindeki etkilerine ilişkin yapılan çok sayıda çalışma ile diğer antidepresanların neden olduğu seksüel disfonksiyonun bupropiyon ile düzeltilebildiği görülmüştür (120). Buna ilişkin olarak seksüel uyarılma ve orgazm inhibisyonu teşhisi konmuş hastalarda bupropiyon kullanımı ile seksüel dürtü ve fonksiyonlarda kademeli bir şekilde düzelme meydana geldiği bildirilmiştir. SSRI tedavisi uygulanan hastalara bupropiyon tedavisi de kombine bir şekilde uygulanması ve bupropiyonun tedaviye dahil edilmesiyle cinsel fonksiyonlarda ciddi anlamda bir iyileşme meydana geldiği bildirilmiştir (138).

Seksüel disfonksiyona ek olarak kilo alımı da antidepresanların oluşturduğu diğer bir istenmeyen yan etkidir. SSRI'ların uzun dönem tedavide kilo alımına neden olabildiği ispatlanmıştır. Bunun aksine bupropiyon kilo alımı ile ilişkilendirilmemiştir. Depresyonla ilgili yapılan çalışmalar bupropiyonun hastalarda kilo alımı bakımından nötr olduğu yada orta düzeyde kilo kaybına neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca depresif olmayan obez bireylerde de kilo kaybı sağladığı bilinmektedir (120). Yapılan çalışmalar bupropiyonun kilo artışına, kalori alımı ve iştahta önemli bir değişime neden olmadığını göstermiştir. Settle ve arkadaşları (1999) 987 hasta ve 387 plasebo üzerinde günlük 100-400 mg oranında değişen

dozlarda bupropiyon ile yaptıkları çalışmada günlük 100 mg alan hastalarda ortalama 0.4 kg, 300 mg alan hastalarda ortalama 0.9 kg ve 400 mg alan hastalarda ortalama 1.3 kg kilo kaybı meydana geldiği görülmüştür (140). Gadde ve arkadaşlarının (2001) yaptıkları çalışmada ise depresyon hastası olmayan obez ve aşırı kilolu kadınlarda da 8 haftalık bir tedavi sonucu 6.4 kg, 24 hafta sonunda ise 12.5 kg kilo kaybı sağladığı görülmüştür (141). Çocuk ve ergenlerde tedavi amaçlı kullanımında güvenliği ve etkinliğine ilişkin yeterli çalışma olmadığı için 17 yaş ve altındaki bireylerde kullanımı tavsiye edilmemektedir (142).

3.5.4. Agomelatin

3.5.4.1. Genel Tanımı

Son yıllarda yapılan araştırmalarda norepinefrin-dopamin ve serotonini de kapsayan ve ayrıca non-monoaminerjik mekanizmaların da dâhil olduğu yeni nesil antidepresanlar geliştirilmektedir. Bununla beraber ilaçların çoğunda antidepresan etki için birkaç haftalık süreye ihtiyaç olması, antidepresanların büyük bir kısmında yüksek oranda gözlenen cinsel işlev bozuklukları gibi yan etkiler gibi nedenler her daim yeni ve daha etkili antidepresan ilaçların geliştirilmesi konusunu gündemde tutmuştur. Bu nedenle son zamanlarda depresyon tedavisine yönelik ilaç geliştirme çalışmalarında melatonin sistemi gibi monoaminlerin dışındaki başka hedeflere yönelim daha cazip hale gelmiştir (143).

Agomelatin, ticari ismiyle valdoksan ilk kez A.B.D'de geliştirilmiş ilk melatoninerjik antidepresandır (144, 145). Agomelatinin ortaya çıkışı ile birlikte depresyon tedavisine yeni bir yaklaşım olarak sirkadyen ritm üzerine odaklanılmıştır. Agomelatin melatonerjik reseptörler olan MT-1 ve MT-2 agonisti ve 5-HT_{2C} antagonisti olarak sirkadyen ritmin yeniden senkronizasyonunu uyaran ve insanda bu şekilde antidepresan olarak görev yapan tek antidepresandır (146).

Melatonerjik reseptörler ve 5-HT_{2C} reseptörünün hem SCN hem de depresyonun patofizyolosinde yer alan serebral korteks, hipokampus, amigdala ve talamusta eksprese edildiği bilinmektedir (147). MT-1 reseptörleri ekspresyonu günışığı ve içsel saat tarafından düzenlenen günlük bir ritme sahiptir. Aynı şekilde 5-HT_{2c} reseptör mRNA'sının ekspresyonu da sirkadyendir. Yani agomelatin 2 aşamalı bir etkiye sahiptir. Geceleri melatonin sistemi baskın gelerek uyku hali oluşmakta, gündüzleri ise 5-HT_{2c} blokajı baskın hale gelerek uyanıklık hali meydana gelmektedir (116).

3.5.4.2. Etki Mekanizması

Agomelatin, melatonerjik reseptörler olan MT-1 ve MT-2 üzerinde agonist, 5-HT_{2C} üzerinden ise antagonist olarak etki eden yeni bir mekanizmaya sahip bir melatonin analogudur (148, 149). Agomelatinin 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} ve 5- HT_{2B} reseptörlerine affinitesi vardır. Fakat 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2B} reseptörlerine karşı affinitesi 5-HT_{2c}'den daha az olduğu için her 2 reseptörün agomelatinin kliniksel etkilerinden sorumlu olmadıkları düşünülmektedir (148).

Serotonin 5-HT_{2C} reseptörü ile dopamin-norepinefrin salınımını inhibe etmektedir. Serotoninin tonik bir şekilde sekrete edilmesi ile beyin sapında yer alan GABA nöronları uyarılır ve prefrontal kortekste dopamin-norepinefrin sekresyonu inhibe edilir. 5-HT_{2C} antagonizmi ile ise dopamin-norepinefrin üzerindeki serotoninin oluşturduğu inhibisyon kalkar ve bunun sonucunda prefrontal koretkste her 2 monoaminin seviyesi de artar. Bu yüzden agomelatin noradrenalin-dopamin disinhibitörü olarak adlandırılmıştır (121). Akut stres anında prefrontal ve frontal korteksten salınan glutamat sekresyonunu da azalttığı bildirilmiştir (118). Ayrıca serotonin salınımını etkilemediği ve muskarinik, histaminik, adrenerjik, noradrenerjik veya dopaminerjik taşıyıcılara karşı bir affinitesinin olmadığı da bilinmektedir (118, 147). Agomelatinin antidepresan etkinliğinin melatonin agonisti olarak oluşturduğu etki ile mi yoksa 5-HT_{2C} reseptörüne olan antagonistik etkisinden mi veya her iki etkinin kombinasyonundan mı kaynaklandığı henüz net değildir (116).

3.5.4.3. Etkinliği ve Yan Etki Profili

Agomelatin çok iyi bir tolerabilite ve güvenlik profiline sahiptir ve antidepresan etkisini 6-8 hafta içerisinde göstermektedir (118, 150). Agomelatin ileri depresyon da dâhil depresyonun ilk aşamalarında görülen akut semptomları iyileştirir.

Ayrıca anhedoni, anksiyete ve uyku parametrelerini de iyileştirdiği bilinmektedir. Nispeten daha hafif yan etkilere sahip olduğu için bırakma sendromu da az görülmektedir (118).

Agomelatin serotonin seviyelerini arttırmadığından cinsel disfonksiyon, psikomotor ajitasyon, vücut ağırlığında artış ve serotonin sendromu gibi serotonin nedenli etki mekanizmasına sahip diğer antidepresanlarda görülen çok sayıda yan etki bakımından avantajlı bir konumdadır (143).

Yapılan çalışmalarda agomelatinin SSRI ve SNRI grubu antidepresanlara göre depresyon tedavisinde daha başarılı olduğu ve etki ve tolerabilitesinin her 2 sınıftan daha iyi olduğu görülmüştür (118, 146). Bu durumun agomelatinin bilhassa muskarinik, histaminerjik ve 5-HT_{1A} reseptörlerine affinitesinin olmaması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Dolayısıyla bu reseptörlerle ilişkili olan uykululuk, kilo alımı, ağız kuruluğu ve kabızlık gibi yan etkiler ve monoamin artışı ile oluşan gastrointestinal, cinsel, santral sinir sistemi ve kalp damar sistemiyle ilişkili yan etkilerin SSRI ve SNRI grubu ilaçlarda görülenlere göre daha az görüldüğü bildirilmiştir (116). Oluşan genel yan etkilerinin hafif ve geçici olduğu bildirilmiştir. Yan etkiler arasında yorgunluk, sırt ağrısı, hiperhidrozis, somnolans, insomnia, baş ağrısı, anksiyete, kabızlık, ishal yer almaktadır. Fakat bulantı ve baş dönmesi en sık görülen yan etkilerdir (149). Ortaya çıkan bu etkiler genellikle 2 hafta içerisinde düzelmektedir. SSRI ve SNRI'lardan farklı bir mekanizma ile etki ettiği için tolerabilitesi nispeten çok daha iyidir. Seksüel disfonksiyon antidepresan tedavisinde meydana gelen bir yan etki olarak iyi bilinmektedir. Seksüel yan etkilerin mevcut tüm antidepresanlarda meydana geldiği rapor edilmiştir. Agomelatinin seksüel disfonksiyon üzerine çok az etkisi olduğu bilinmekte ve seksüel yan etkiler

bakımından iyi bir profile sahip olmasının melatonerjik agonist ve 5-HT_{2C} antagonisti olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (149, 150). Agomelatinin çocuk ve ergenlerde kullanımının ne kadar güvenli olduğuna dair ise henüz yeterli bilgi bulunmadığı için 18 yaş altı çocuk ve ergenlerde kullanılması tavsiye edilmemektedir (151, 152). Agomelatinin kliniksel etki ve güvenliğine dair bazı soruların cevaplanması ve depresyon tedavisindeki yerinin belirlenmesi ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalarla netlik kazanacaktır (118).

Yapılacak olan bu araştırma ile yetişkinlik öncesi gelişimsel açıdan çok büyük önem arz eden ve yetişkinlik dönemini birçok yönden etkileyen puberte dönemi ve öncesinde bupropiyon, paroksetin ve agomelatinin ;

Puberte giriş zamanına nasıl etkilediği ve bu döneme girerken vücut enerji rezervi ve beslenme davranışında ne tür değişiklikler oluşturduğu, gonadotropinler, leptin ve testosteron seviyelerini nasıl etkilediği, sperm parametreleri ve iç üreme organlarına hangi yönde etki ettiğinin açıklığa kavuşturulması amaçlanmıştır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 11.06.2014 tarih ve 140 Sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi (FÜDAM) biriminde ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı. Çalışma TÜBİTAK-113S193 nolu proje ve Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP)' nin TF.1472 projeleri kapsamında desteklendi.

4.1. Deney Hayvanlarının Bakım, Beslenmeleri ve Takibi

Çalışmada Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edilen 32 adet Spraque Dawley türü erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda (21±1°C) özel olarak hazırlanmış kafeslerde bireysel olarak barındırıldı. Sıçanların beslenmesinde Elazığ Yem Fabrikası'ndan sağlanan standart sıçan yemleri kullanıldı ve günlük olarak kafes başına 300 g yem verildi. Sıçanlara kafeslerde özel bölümlere yerleştirilmiş olan ve uç kısımlarında damlalık bulunan 250 mL hacimli özel şişeler ile su verildi. Hayvanların yem ve su tüketimleri ile vücut ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler 69 gün süreyle her gün 10.00-12.00 saatleri arasında kaydedildi.

4.2. Deney Planı

Çalışma üç aşamada gerçekleştirildi. Birinci aşamada, çalışma grupları oluşturuldu, günlük olarak antidepresan uygulaması gerçekleştirildi. Hayvanların yem ve su tüketimleri ile vücut ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler

belirlendi ve puberte başlangıcını belirlemek amacıyla prepisyum ayrılması takip edildi. İkinci aşamada, çalışma süresi dolan gruptaki hayvanlar dekapite edildi, ardından kan numuneleri, beyin dokusu ve erkek üreme organları alındı. Sonrasında sperm parametreleri (sayı, motilite ve morfoloji) belirlendi. Son aşamada ise alınan üreme organlarında histolojik işlemler gerçekleştirildi.

4.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Antidepresanların Uygulanması

Çalışma grupları, kontrol grubu, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin olarak belirlendi. Bunun için hayvanlar 21 günlük ve canlı ağırlıkları ortalama 40 g olan yavrular arasından, her grupta 8'er hayvan olacak şekilde rastgele bir şekilde seçildi (Tablo 2).

Gruplar	Hayvan Sayısı	İlaç Türü	İlaç Dozu	Veriliş Şekli	Süresi
Kontrol	n=8	Serum Fizyolojik	0.2 mL	Oral	69 gün
Paroksetin	n=8	Paroksetin	0.36 mg/100 g	Oral	69 gün
Bupropiyon	n=8	Bupropiyon	17 mg/100 g	Oral	69 gün
Agomelatin	n=8	Agomelatin	10 mg/100 g	Oral	69 gün

Tablo 2. Çalışmada kullanılan deney grupları, hayvan sayısı, antidepresan ilaçların türü, dozu, veriliş şekli ve uygulama süresinin gösterilmesi.

Çalışmada kullanılan paroksetin (SmithKline Beecham Pharmaceuticals, İngiltere), bupropiyon (Aspen Bad Oldesloe GmbH Bad Oldesloe, Almanya) ve agomelatin (Servier İlaç ve Araştırma A.Ş, İstanbul, Türkiye) çalışma gruplarına belirlenen dozlarda 0.2 mL serum fizyolojikte çözündürülmüş olarak, kontrol grubuna ise yalnızca 0.2 mL serum fizyolojik, hayvanların 21.gününden çalışmanın sonlandırıldığı 90. güne kadar her gün 10.00-12.00 saatleri arasında verildi. Deneyin sonunda ise ilaçlar çalışma gruplarındaki her bir hayvana ilaçların yarılanma sürelerine bağlı olarak dekapitasyon işleminden 1 ya da 3 saat önce 15'er dakika aralıklarla verildi. Ayrıca puberte başlangıcını belirlemek amacıyla hayvanlarda 40. günden itibaren puberteye erişene kadar her gün prepisyum ayrılması kontrol edildi.

4.4. Kan Örneklerinin Alınması

Çalışma sonunda 90 günlük olan hayvanlar ilk olarak intramusküler olarak 60 mg/kg ketamin (Pfizer İlaçları Ltd. Şti, Lüleburgaz, Türkiye), 5 mg/kg xylazine (Bayer Türk Kimya Sanayi Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye) ile anesteziye alındı ve sırt üstü pozisyonda olacak şekilde yatırıldı. Yaklaşık 3-4 dakika kadar beklendikten sonra pedal refleks kontrolü ile anestezi derinliği kontrol edildi. Daha sonra insizyon yolu ile batın açıldı ve abdominal aorttan ELISA için 5 mL kadar kan örneği aprotininli tüplere alındı ve +4 C°'de 4000 rpm'de 5 dakika süreyle santrifüj (Hettich, Almanya) edildi ve ayrılan serum örnekleri LH, FSH, leptin ve testosteron ELISA analizleri için dondurucuya (Beko, Türkiye) bırakıldı.

4.5. Erkek Üreme Organlarının Çıkarılması

ELISA için kan serum örneklerinin alınmasının ardından sırasıyla sol ve sağ epididimis ve testis dokuları, prostat ve seminal bez çıkarıldı. Motilite kaybını engellemek amacıyla ilk olarak sol epididimis, ardından diğer üreme organları hassas terazide tartıldı ve veriler kaydedildi. Ardından testis dokusu fiksasyon ve boyama için boin solüsyonu bulunan, sol ve sağ epididimis, prostat ve seminal bez ise % 20'lik formaldehit bulunan kaplara alındı. Daha sonra hayvan dekapite edildi ve işlem sonlandırıldı.

4.6. Epididimis Sperm Analizleri

4.6.1. Sperm Motilite Tayini

Sıçanlarda sperm motilitesi Sönmez ve arkadaşlarının (2005) bildirdiği metot baz alınarak ısıtma tablalı ışık mikroskobunda belirlendi (153). İlk olarak bir lam mikroskobun ısıtma tablasına yerleştirildi ve sıcaklığının 37 °C'ye ulaşması sağlandı. Ardından daha önce motilite için uygun ortamı sağlamak amacıyla 0.5 g glukoz (Alfa Aesar Gmbh & Co., Karlsruhe, Almanya), 1.99 g sitrik asit ve 3.63 g tris (hidroksimetil) aminometan ile (Sigma Aldrich Co., St. Louis, MO, ABD) hazırlanmış tris buffer solüsyonundan birkaç damla ısıtma tablası üzerindeki lama damlatıldı. Daha sonra sol kauda epididimisten kesi yapılarak spermatozoon içeren küçük bir damla süspansiyon alınıp bu solüsyon üzerine damlatılıp lamel ile karıştırılarak homojen bir hale gelmesi sağlandı. Ardından 10'luk büyütmede motilite yüzdesi belirlendi.

Motilite tahminleri sol kauda epididimisten alınan bir damla süspansiyon için 3 farklı sahanın incelenmesiyle yapıldı. İncelenen 3 farklı sahanın ortalama değerleri yüzde motilite oranı olarak hesaplandı ve kaydedildi.

4.6.2. Sperm Sayısının Belirlenmesi

Epididimis sperm sayısı Türk ve arkadaşları (2007) ve Sönmez ve arkadaşlarının (2007) bildirdiği hemositometrik metodun bir modifikasyonu aracılığıyla belirlendi (154, 155). Sperm yoğunluğunu belirlemek amacıyla ilk olarak sağ kauda epididimis, petride yer alan 1 mL serum fizyolojikte (% 0.9'luk NaCl) bistüri yardımıyla trimlendi. Ardından epididimis dokusundaki tüm spermatozoonların sıvıya geçmesi için oda sıcaklığında 4 saat inkübasyona bırakıldı. Belirtilen süre kadar beklendikten sonra spermatozoon bulunan süpernatant, alyuvar pipetinin 0.5 çizgisine kadar; 25 mg eozin (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya), 5 g sodyum bikarbonat, 1 mL formalin ve 100 mL distile su içeren solüsyon da 101 çizgisine kadar çekildi. Bu yolla süpernatant 1:200 oranında seyreltilmiş oldu. Yaklaşık 10 µL sulandırılmış süpernatant daha önce lamel yapıştırılmış thoma lamının her iki sayım (toplam 400 küçük kare, 0,1 mm^3 hacim) alanına pipetin ucundan verilerek alana dağılması sağlandı. Ardından thoma lamı ışık mikroskobuna yerleştirilip solüsyondaki spermatozoonların tüm alana homojen bir şekilde dağılması için 5 dakika kadar beklendi. Her iki sayım alanındaki tüm karelerde yer alan spermatozoonlar ışık mikroskobunun 40'lık büyütmesinde sayıldı. Elde edilen veriler kaydedildi.

4.6.3. Sperm Morfoloji Tayini

Anormal spermatozoon oranını belirlemek için daha önce sperm motilite tayininde elde edilen karışımdan alınan küçük bir damla süspansiyon daha önceden ısıtılmış olan (37 °C) bir lama damlatıldı. Daha sonra bu lam üzerine birkaç damla Rotring boya (Sanford Gmbh, Hamburg, Almanya) eklendi. Elde edilen karışım bir lam yardımıyla homojen hale getirildi. Daha sonra bu karışımdan frotiler çekilerek kurumaya bırakıldı. Daha sonra frotiler ışık mikroskobunun 40'lık büyütmesinde incelendi. Bir frotide toplam 100 spermatozoon incelenerek baş, kuyruk ve toplam anormal spermatozoon oranı yüzde olarak ifade edildi (154). Elde edilen veriler kaydedildi.

4.7. Histolojik İnceleme İçin Doku Hazırlama Protokolü

4.7.1. Seminal Bez, Prostat ve Epididimis

Alınan seminal bez, sağ ve sol kaput ve korpus epididimis ve prostat 24 saat % 10'luk formaldehitte bekletildi. Ardından 24 saat musluk suyu altında yıkandı ve tablo 3'te ifade edilen serilerden geçirilip parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında kesitler rodajlı lamlara alındı. Hazırlanan preparatlar Periyodik Asit Schiff (PAS) ve Masson'un Üçlü Boyama teknikleri ile boyandı ve Olympus BH2 fotomikroskopla incelenip fotoğraflandı.

Tablo 3. Histolojik takip serisi

SIRA	İŞLEM	SÜRE
1	% 70 Alkol	2 saat
2	% 80 Alkol	1.5 saat
3	% 96 Alkol	30 dakika
4	% 96 Alkol	30 dakika
5	% 100 Alkol	30 dakika
6	% 100 Alkol	30 dakika
7	Alkol + Ksilol	15 dakika
8	Ksilol I	10 dakika
9	Ksilol II	20 dakika
10	Yumuşak parafin + Ksilol	45 dakika
11	Yumuşak parafin	1 saat
12	Yumuşak parafin – Sert parafin	1.5 saat
13	Sert Parafin	3 saat
14	Gömme	

4.7.2. Testis Doku Takip İşlemi

Dokular çıkarılmadan önce testis dokusunun fiksasyonu ve boyanması için 150 mL pikrik asit (Carlo Erba Reagents, Val de Reuil Cedex, Fransa), 50 mL glasiyel asetik asit (Merck KGaA, Darmstadt, Almanya) ve 50 mL formaldehit (Tekkim Kimya Sanayi Tic. Ltd. Şti, Bursa, Türkiye) ile bouin solüsyonu hazırlandı. Sonrasında çıkarılan sağ ve sol testis dokuları bouin solüsyonuna alındı. Her iki testis dokusu da 2 saat kadar bouin solüsyonunda bekletildi ve pensle muayene edilip elastikiyetine bakıldı. Yeterli görülen örnekler trimleme yapılıp tekrar bouin solüsyonuna alındı ve 2 saat daha tespit edildi.

Sonrasında 1.5 saat boyunca 15 dk aralıklarla % 50'lik etanolle yıkandı, ardından % 60 etanolle aynı şekilde renk vermeyinceye kadar yarımşar saat ara ile 2 kez yıkandı (Tablo 4) ve % 70'lik etanole alınıp rutin doku hazırlama takip serilerinden geçirilip parafin bloklar hazırlandı

Tablo 4. Testis doku takip işlemi

Sıra	İşlem	Süre
1	Bouin Solüsyonu	2 saat
2	Bouin Solüsyonu (Trimleme sonrası)	2 saat
3	% 50 Etanol (15dk x 6)	1.5 saat
4	% 60 Etanol (30dk x 2)	1 saat

4.8. Serum LH, FSH, Leptin ve Testosteron ELISA Protokolü

FSH ve LH analiz yönteminde Pappa ve arkadaşlarının (1999) kullandığı yöntemin bazı modifikasyonlar içeren hali temel alınmıştır (156). İlk olarak sıçan LH ve FSH antikorları ile kaplı 96 kuyucuklu plakalarda (Nunc, Roskilde, Danimarka) standartlar ve serum örnekleri ile ön inkübasyon işlemi yapıldı ve solid fazda primer antikorlarla antijen bağlanması sağlandı. Daha sonra plakalarda yıkama işlemi yapıldı ve streptavidinle konjuge sekonder antikor her bir kuyucuğa eklendi ve substrat olarak tetrametilbenzidin kullanılarak renk oluşması sağlandı. İnkübasyonun ardından plakalar ELISA cihazında (Biotek, Synergy HT, A.B.D) 450 nm'de okutuldu.

Sıçan FSH ve LH primer antikorları (rabbit anti-rat LH and rabbit anti-rat FSH) Dr. A.F. Parlow'dan (NIDDK, NIH, A.B.D) sağlandı. Sekonder antikorlar (goat anti-rabbit IgG) ve konjugatı streptavidin peroksidaz ise Sigma'dan (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, ALMANYA) satın alındı. Yapılan ölçümün LH için hassaslığı 0.5 ng/ml ve LH için 1 ng/ml seviyesindeydi. Hem LH hem de FSH için inter ve intra assay varyasyon katsayıları % 8'in altındaydı. Leptin ve testosteron ELISA kitlerinin her ikisi de aynı firmadan tedarik edildi (YH Biosearch Laboratory, Shanghai, ÇİN). Leptin analizinde ilk olarak serum örnekleri ile daha önce plakalara eklenmiş olan leptin monoklonal antikorlarla inkübe edildi. Daha sonra biyotin bağlı anti-LEP antikorlar kuyucuklara eklendi ve streptavidin-HRP ile birleşmesi sağlandı. İnkübasyon sonrası yıkama işlemi yapıldı, ardından substrat A ve B eklenerek renk oluşumu sağlandı. Aynı işlemler testosteron ölçümünde de tekrarlandı. İnkübasyonun ardından plakalar ELISA cihazında (Thermo Scientific, A.B.D) 450 nm'de okutuldu. Yapılan ölçümün leptin için hassaslığı 0.05 ng/ml ve testosteron için 0.25 nmol/L seviyesindeydi. Hem leptin hem de testosteron için inter assay varyasyon katsayıları % 12'nin ve intra assay varyasyon katsayıları ise % 10'nun altındaydı.

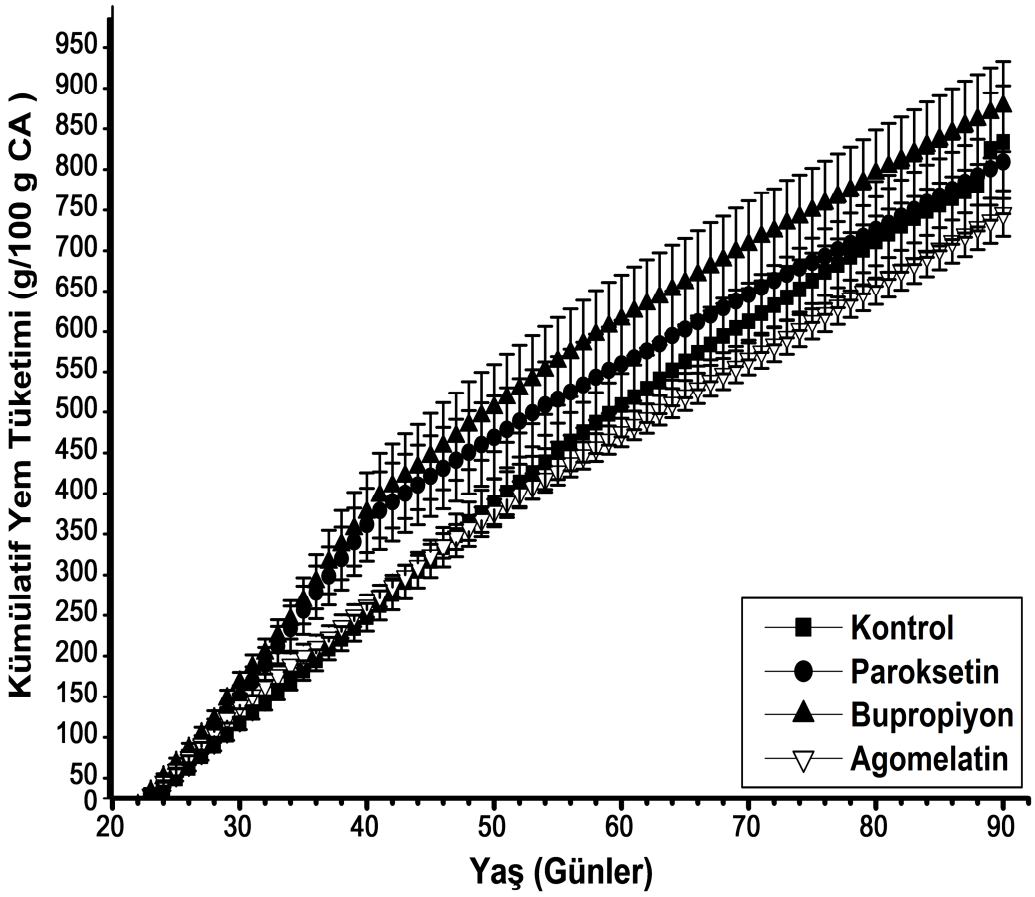
4.9. İstatistiksel Analiz

Bütün değerler; ortalama ve standart hata (AO ± SH) şeklinde ifade edildi. İstatistiksel analizler ve grafikler sırasıyla; SPSS 21.0 ve Origin 6.0 programları kullanılarak yapıldı. Verilerin değerlendirmesi ve gruplar arası farklılıklar için one-way ANOVA- post-hoc Tukey HSD ve Ki-Kare testleri kullanıldı. Tüm analizlerde $p< 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. Yem Tüketimi

Yem ve su tüketimine başlanan 22. günden 90.güne kadar elde edilen toplam 69 günlük, 100 gram CA için tüketilen yem miktarı şekil 7 ve tablo 5'de gösterilmiştir. Hiçbir grup arasında yem tüketimi bakımından kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$). Paroksetin grubunda 25.günden 40.güne kadar olan dönemde her ne kadar anlamlı olmasa da artış meydana geldiği, 40.günden sonrasında ise kontrol grubu değerleri ile benzer seviyede olduğu belirlendi. 69 günlük dönemde bupropiyon grubu değerlerinin kontrol grubuyla paralel bir şekilde seyrettiği, agomelatin grubunda ise değerlerin kontrol grubuna çok benzer olduğu görüldü.



Şekil 7. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında 69 günlük dönemde kümülatif yem tüketimi (CA; canlı ağırlık).

Tablo 5. Prepubertal 22. günden erişkin 90. güne kadar (69 günlük), 100 gram CA için, günlük kümülatif yem tüketim ortalamaları (g/100 g CA)

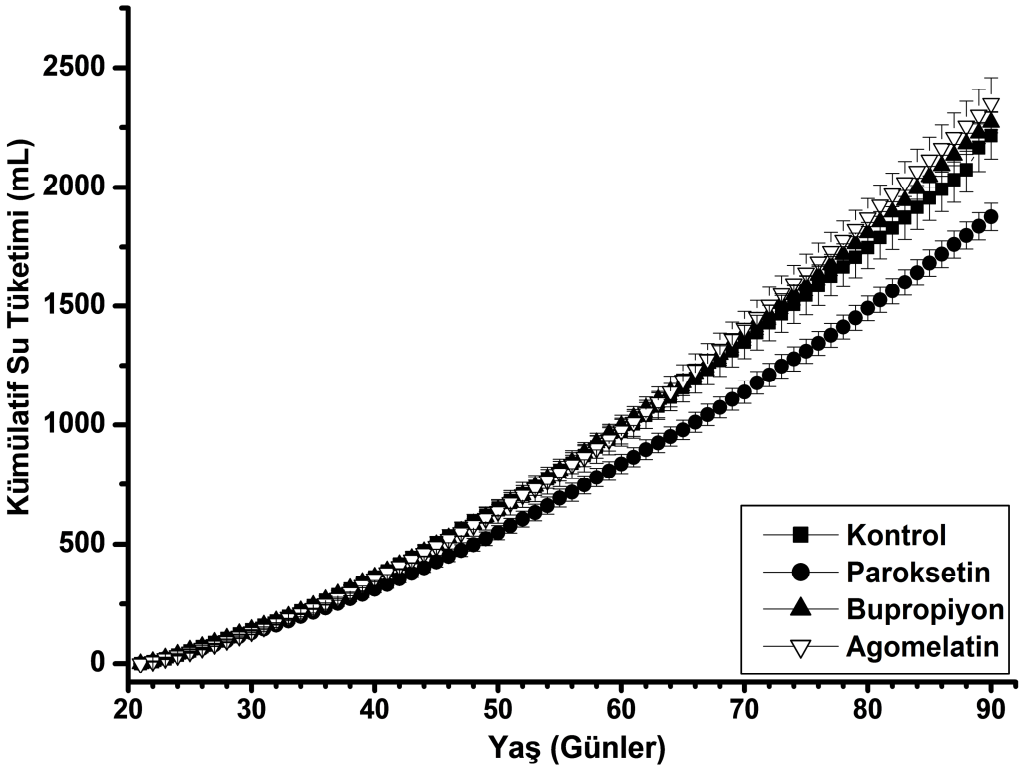
Günler	Gruplar			
	Kontrol (Ort±SH)	**Paroksetin (Ort±SH)**	**Bupropiyon (Ort±SH)**	**Agomelatin (Ort±SH)**
22.gün	11±2	15±2	17±3	15±3
23.gün	25±3	28±3	33±5	30±5
24.gün	38±3	43±4	50±5	46±7
25.gün	50±3	57±5	68±7	60±7
26.gün	63±4	76±7	85±8	76±9
27.gün	77±5	93±9	103±9	91±11
28.gün	90±6	111±11	121±11	106±12
29.gün	103±7	130±13	147±12	123±14
30.gün	117±7	149±15	167±13	138±14
31.gün	130±8	169±18	186±15	152±14
32.gün	142±9	190±20	203±17	164±14
33.gün	156±10	212±24	224±20	177±14
34.gün	170±11	234±28	245±24	189±15
35.gün	182±12	256±30	268±29	200±15
36.gün	195±13	279±33	292±34	211±15
37.gün	209±14	299±36	316±39	222±15
38.gün	221±15	320±39	337±42	236±14
39.gün	234±16	341±41	356±45	250±14
40.gün	248±17	362±45	377±49	262±14
41.gün	262±18	379±48	397±52	274±14
42.gün	276±19	390±48	409±52	286±13
43.gün	291±21	400±48	421±52	298±14
44.gün	306±22	411±49	432±52	311±13
45.gün	320±23	421±50	446±53	324±14
46.gün	334±24	431±50	458±54	336±15
47.gün	349±26	441±50	470±54	347±15
48.gün	362±27	451±51	484±54	358±15
49.gün	376±29	460±51	495±54	367±15
50.gün	389±30	469±51	505±54	377±16
51.gün	401±31	479±52	517±54	389±16
52.gün	414±32	489±53	529±54	399±16
53.gün	425±32	499±54	540±55	409±16
54.gün	438±33	509±54	552±55	418±16
55.gün	452±34	516±53	563±54	427±16
56.gün	464±36	525±53	574±54	437±17
57.gün	475±37	534±53	585±54	447±17
58.gün	487±37	543±53	596±55	457±17
59.gün	498±38	552±54	606±55	466±17
60.gün	509±39	560±54	615±55	475±17
61.gün	519±40	567±54	625±55	484±18

Tablo 5'in devamı

Günler	Gruplar			
	Kontrol (Ort±SH)	**Paroksetin (Ort±SH)**	**Bupropiyon (Ort±SH)**	**Agomelatin (Ort±SH)**
62.gün	529±42	576±54	634±55	492±18
63.gün	541±43	585±54	643±55	502±18
64.gün	552±44	595±55	652±55	511±18
65.gün	563±45	603±55	661±54	521±19
66.gün	574±46	612±55	670±54	530±19
67.gün	584±46	620±55	680±54	539±19
68.gün	595±47	630±56	689±54	547±19
69.gün	604±47	638±56	699±54	556±20
70.gün	613±48	646±57	708±54	566±20
71.gün	623±48	655±57	717±54	575±21
72.gün	633±49	664±58	724±52	584±21
73.gün	642±50	671±58	734±53	593±21
74.gün	652±51	679±58	741±52	603±21
75.gün	663±52	686±58	749±52	613±22
76.gün	674±53	693±58	758±52	623±22
77.gün	683±53	701±58	767±52	632±23
78.gün	693±54	709±58	775±53	641±23
79.gün	701±54	717±59	784±53	650±24
80.gün	711±55	726±59	796±53	658±24
81.gün	721±56	733±60	804±53	667±24
82.gün	730±57	742±60	811±53	676±25
83.gün	740±57	750±60	820±53	685±25
84.gün	749±57	759±61	830±54	693±25
85.gün	757±57	767±61	837±54	702±26
86.gün	765±57	775±62	845±54	711±26
87.gün	773±56	784±62	854±55	720±27
88.gün	781±56	792±63	862±55	729±27
89.gün	825±69	801±64	870±55	737±28
90.gün	834±69	809±64	878±55	746±28

5.2. Su Tüketimi

Yem ve su tüketimine başlanan 22. günden 90.güne kadar elde edilen toplam 69 günlük tüketilen su miktarı şekil 8 ve tablo 6'da gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre paroksetin, bupropiyon ve agomelatin grupları arasında 22.günden 90.güne kadar olan 69 günlük dönemde istatistiksel bakımdan bir anlam olmadığı belirlendi. Bupropiyon ve agomelatin gruplarında değerlerin kontrol grubuna benzer bir şekilde seyrettiği görüldü. Bilhassa agomelatin grubu değerlerinin kontrol grubu değerlerine daha paralel olduğu belirlendi. Paroksetin grubunda ise kontrol grubuna göre 69 günlük dönem içerisinde azalma eğilimi meydana geldiği görüldü.



Şekil 8. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında 69 günlük dönemde kümülatif su tüketimi (CA; canlı ağırlık).

Tablo 6. Prepubertal 22. günden erişkin 90. güne kadar (69 günlük), günlük kümülatif su tüketim ortalamaları (mL)

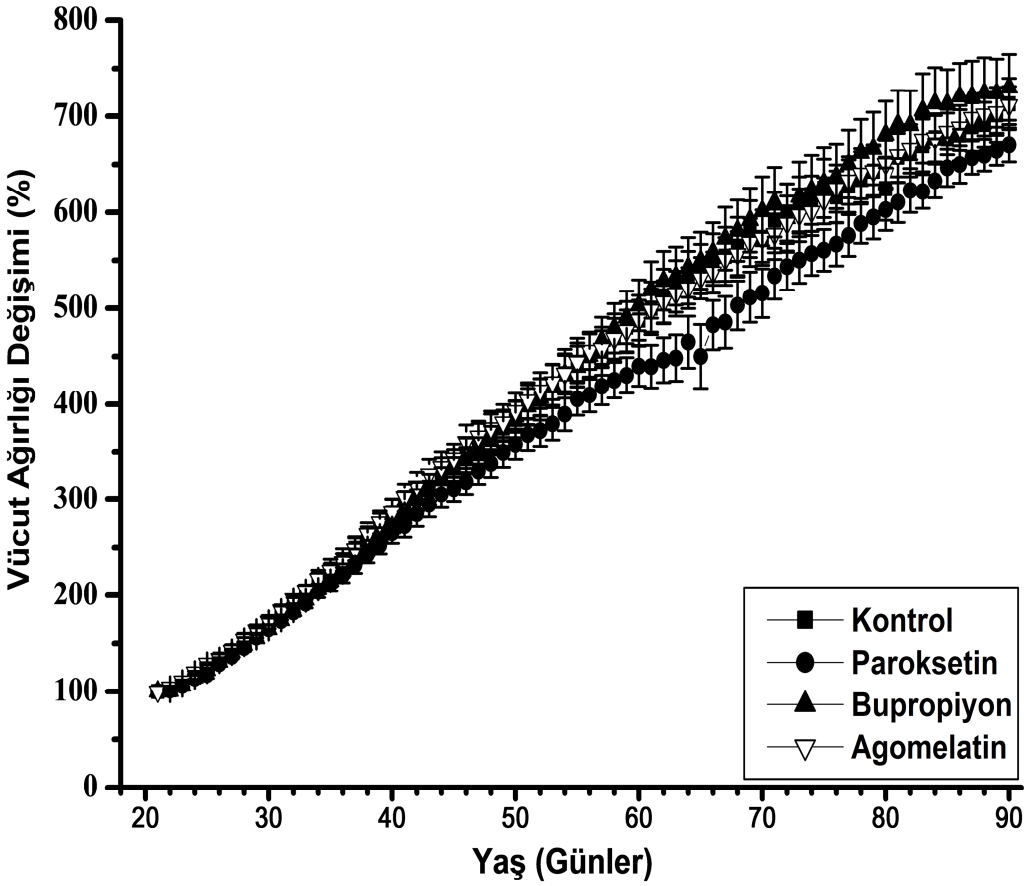
Günler	Gruplar			
	Kontrol (Ort±SH)	**Paroksetin (Ort±SH)**	**Bupropiyon (Ort±SH)**	**Agomelatin (Ort±SH)**
22.gün	8±2	9±2	10±2	9±0.4
23.gün	20±3	22±3	25±3	22±0.3
24.gün	36±4	36±3	40±4	34±0.3
25.gün	54±5	48±4	58±5	49±2
26.gün	71±7	64±6	73±4	65±3
27.gün	89±9	79±7	90±5	80±5
28.gün	106±10	96±8	107±6	97±7
29.gün	124±11	114±8	126±7	116±8
30.gün	142±11	130±9	144±8	133±9
31.gün	161±12	145±9	161±7	154±11
32.gün	179±13	162±10	179±8	175±13
33.gün	198±13	179±10	199±9	195±15
34.gün	221±15	198±11	221±10	213±17
35.gün	243±15	216±11	245±12	231±19
36.gün	266±17	234±12	269±14	250±23
37.gün	289±17	253±13	293±15	274±25
38.gün	313±18	272±13	314±15	299±26
39.gün	338±20	291±14	341±15	329±27
40.gün	364±21	312±15	364±15	356±27
41.gün	390±21	333±16	390±16	382±29
42.gün	418±23	356±17	416±17	408±31
43.gün	446±24	380±17	441±17	436±34
44.gün	474±25	403±19	469±18	463±35
45.gün	507±26	427±21	499±19	492±38
46.gün	534±27	450±23	527±20	521±40
47.gün	564±29	474±25	554±21	549±42
48.gün	593±31	499±26	585±22	580±45
49.gün	621±32	524±28	614±22	608±48
50.gün	650±33	548±29	643±23	637±49
51.gün	682±34	577±31	674±24	673±51
52.gün	709±35	605±33	706±25	705±52
53.gün	741±38	632±35	741±25	733±55
54.gün	773±40	661±36	775±26	766±57
55.gün	806±42	692±37	809±28	799±58
56.gün	840±44	717±38	845±29	833±60
57.gün	872±46	748±38	884±29	865±62
58.gün	907±46	779±39	926±30	902±63
59.gün	940±49	807±40	964±31	939±64
60.gün	972±51	836±41	997±32	976±64
61.gün	1005±52	865±40	1031±33	1011±66

Tablo 6'nın devamı

Günler	Gruplar			
	Kontrol (Ort±SH)	**Paroksetin (Ort±SH)**	**Bupropiyon (Ort±SH)**	**Agomelatin (Ort±SH)**
62.gün	1040±55	897±41	1069±34	1052±66
63.gün	1079±56	925±41	1107±34	1095±65
64.gün	1117±57	952±40	1141±34	1140±65
65.gün	1156±59	980±40	1177±34	1189±65
66.gün	1196±61	1011±42	1217±34	1234±65
67.gün	1234±64	1043±45	1260±36	1277±66
68.gün	1272±67	1074±44	1298±36	1320±67
69.gün	1312±68	1108±45	1344±36	1364±69
70.gün	1349±70	1138±47	1387±38	1408±71
71.gün	1389±73	1178±48	1433±39	1453±71
72.gün	1430±75	1211±49	1462±40	1504±75
73.gün	1467±77	1247±50	1510±41	1553±76
74.gün	1507±79	1278±51	1547±43	1596±77
75.gün	1546±82	1310±51	1587±43	1642±78
76.gün	1587±84	1344±50	1631±44	1688±79
77.gün	1627±84	1377±50	1675±44	1732±79
78.gün	1667±85	1412±50	1720±43	1779±80
79.gün	1707±86	1451±52	1764±44	1824±81
80.gün	1748±88	1491±52	1809±43	1872±82
81.gün	1790±89	1526±53	1856±43	1926±84
82.gün	1829±90	1564±54	1897±43	1974±87
83.gün	1872±90	1601±54	1944±43	2021±88
84.gün	1916±92	1642±55	1995±44	2068±92
85.gün	1956±93	1682±55	2045±43	2115±94
86.gün	1993±94	1720±56	2091±44	2163±98
87.gün	2033±95	1760±57	2135±44	2209±102
88.gün	2074±93	1798±57	2182±44	2256±104
89.gün	2166±99	1837±57	2227±44	2302±108
90.gün	2216±97	1876±57	2272±44	2349±110

5.3. Canlı Ağırlık Değişimi

Yem ve su tüketimine başlanan 22. günden 90.güne kadar elde edilen toplam 69 günlük canlı ağırlık yüzde değişimleri şekil 9 ve tablo 7'de gösterilmiştir. Tablo 7'de verilen yüzde değişim değerleri her bir grubun günlük ağırlık değerleri kullanılarak elde edildi. Kontrol grubu ile hiçbir grup arasında 69 günlük dönemde istatistiksel bakımdan bir anlam olmadığı tespit edildi. Canlı ağırlık yüzde değişimlerinin paroksetin grubunda 22.günden 90.güne kadar dönem içerisinde azalma eğilimi gösterdiği belirlendi. Benzer şekilde bupropiyon grubunda da 25-48.günler arasında azalma eğilimi gösterdiği, sonrasında ise kontrol grubuyla paralel bir şekilde seyrettiği görüldü ($p>0.05$). Azalma eğiliminin bilhassa paroksetin grubunda daha fazla olduğu görüldü. Agomelatin grubu yüzde değişimlerinin ise diğer iki ilaç grubuna göre kontrol grubu değerlerine daha paralel bir şekilde seyrettiği belirlendi.



Şekil 9. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında 69 günlük dönemde vücut ağırlığında oluşan değişimlerin yüzdesi.

Tablo 7. Prepubertal 22. günden erişkin 90. güne kadar (69 günlük), günlük vücut ağırlığı yüzde (%) değişim ortalamaları

Günler	Gruplar			
	Kontrol (Ort±SH)	**Paroksetin (Ort±SH)**	**Bupropiyon (Ort±SH)**	**Agomelatin (Ort±SH)**
22.gün	102±1	101±2	101±1	104±2
23.gün	107±2	106±3	106±2	110±2
24.gün	115±3	114±4	115±2	120±2
25.gün	126±4	118±4	122±2	129±1
26.gün	134±6	129±2	131±2	134±2
27.gün	142±6	137±3	141±2	142±2
28.gün	154±7	146±4	149±3	154±2
29.gün	162±7	157±4	156±4	163±3
30.gün	172±7	165±4	165±4	173±4
31.gün	182±8	174±4	174±5	184±5
32.gün	189±8	183±4	184±5	196±5
33.gün	203±8	192±5	196±5	205±5
34.gün	216±10	204±7	207±5	217±6
35.gün	228±10	212±8	216±6	226±7
36.gün	237±12	221±8	226±7	235±9
37.gün	249±12	232±9	241±8	248±12
38.gün	258±13	243±9	249±8	264±12
39.gün	273±13	252±9	262±8	276±12
40.gün	285±14	265±11	270±9	286±13
41.gün	293±15	273±12	285±10	302±15
42.gün	303±15	285±13	299±11	314±15
43.gün	310±16	295±13	308±11	326±16
44.gün	327±17	305±13	321±13	334±16
45.gün	335±18	311±13	332±12	343±15
46.gün	346±19	319±14	341±13	360±18
47.gün	361±19	330±14	351±14	366±16
48.gün	370±20	338±14	362±15	375±18
49.gün	375±19	349±16	377±16	381±19
50.gün	384±19	358±15	387±17	393±19
51.gün	399±21	368±16	398±19	404±19
52.gün	405±22	372±16	407±20	414±19
53.gün	419±23	379±17	420±21	423±18
54.gün	432±25	389±17	432±21	432±19
55.gün	444±25	406±17	439±21	444±20
56.gün	451±24	410±18	451±22	456±19
57.gün	455±25	419±19	466±24	458±19
58.gün	469±25	425±19	479±26	468±21
59.gün	480±27	430±19	491±27	477±22
60.gün	488±26	440±21	503±27	488±21
61.gün	500±28	439±22	519±29	498±23

Tablo 7'nin devamı

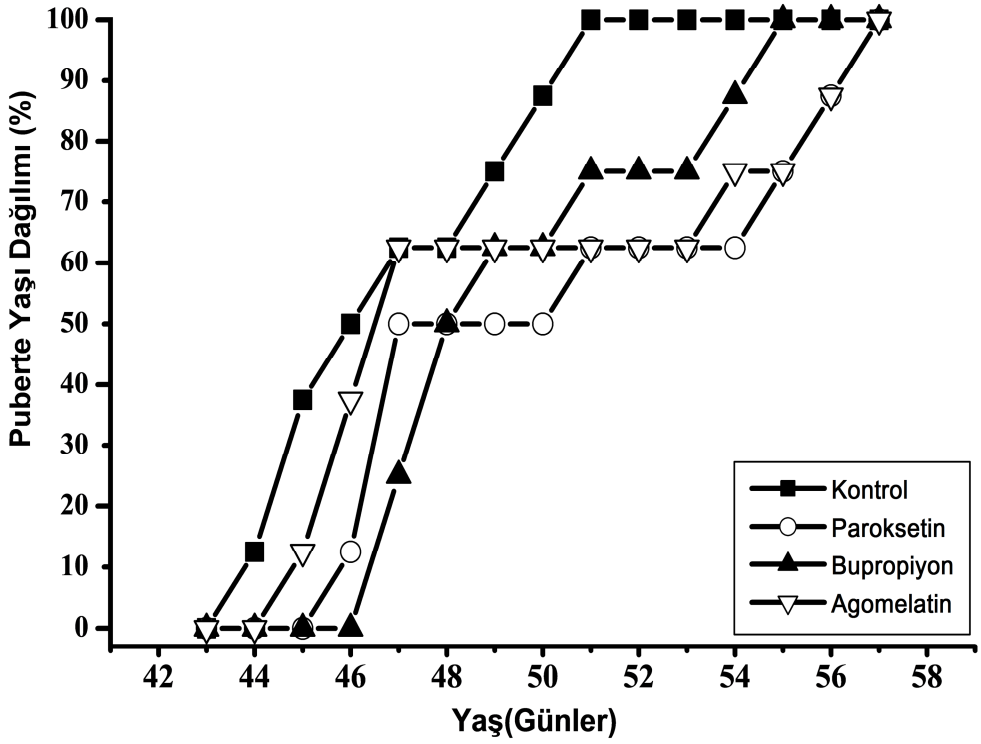
Günler	Gruplar			
	Kontrol (Ort±SH)	Paroksetin (Ort±SH)	Bupropiyon (Ort±SH)	Agomelatin (Ort±SH)
62.gün	513±28	446±23	529±31	507±23
63.gün	523±27	448±24	534±30	515±24
64.gün	532±28	465±27	543±31	521±21
65.gün	541±26	450±33	550±30	532±22
66.gün	551±27	483±26	559±31	537±21
67.gün	554±30	486±27	573±33	551±23
68.gün	565±30	503±25	581±32	556±24
69.gün	583±30	512±26	592±33	569±25
70.gün	574±29	516±25	601±36	573±25
71.gün	592±29	534±24	611±36	577±26
72.gün	600±30	543±24	594±36	588±29
73.gün	608±29	550±24	616±36	597±27
74.gün	609±29	557±23	624±36	600±25
75.gün	625±31	561±22	631±36	612±24
76.gün	616±27	567±23	638±34	625±25
77.gün	627±27	576±22	650±35	633±25
78.gün	637±26	588±20	663±34	640±26
79.gün	643±27	595±23	667±38	643±26
80.gün	625±33	603±22	681±35	650±25
81.gün	658±27	611±21	692±35	660±23
82.gün	663±26	623±23	691±36	666±25
83.gün	670±27	622±18	706±38	675±24
84.gün	677±25	633±18	714±37	677±24
85.gün	677±27	646±19	713±36	684±24
86.gün	680±26	650±19	721±34	688±23
87.gün	689±25	657±17	721±37	698±22
88.gün	691±23	660±16	724±37	702±22
89.gün	702±29	665±16	724±36	704±22
90.gün	713±27	670±18	730±34	711±20

5.4. Puberteye Giriş Yaşı

Puberte yaşına ait veriler ortalama±SH hem de medyan değerleri şeklinde tablo 8'de verilmiştir. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel bakımdan fark olmadığı belirlendi. Kontrol grubu için medyan değeri 46 gün iken paroksetin, bupropiyon ve agomelatin grubunda bu değerler sırasıyla 49 gün, 48.5 gün ve 47 gün olarak tespit edildi. Ayrıca puberte yaşı bakımından en erken günlerin kontrol grubunda 44 gün, paroksetin grubunda 46 gün, bupropiyon grubunda 47 gün ve agomelatin grubunda ise 45 gün olduğu belirlendi. Maksimum günlerin ise kontrol grubu için 50 gün, paroksetin grubu için 57 gün, bupropiyon grubu için 55 gün ve agomelatin grubu için ise 57 gün olduğu görüldü (Tablo 8), (Şekil 10).

Tablo 8. Puberteye giriş yaşı (gün)

Gruplar	Ort±SH	Medyan
Kontrol	47.12±0.91	46
Paroksetin	50.75±1.63	49
Bupropiyon	49.87±1.10	48.5
Agomelatin	49.75±1.77	47

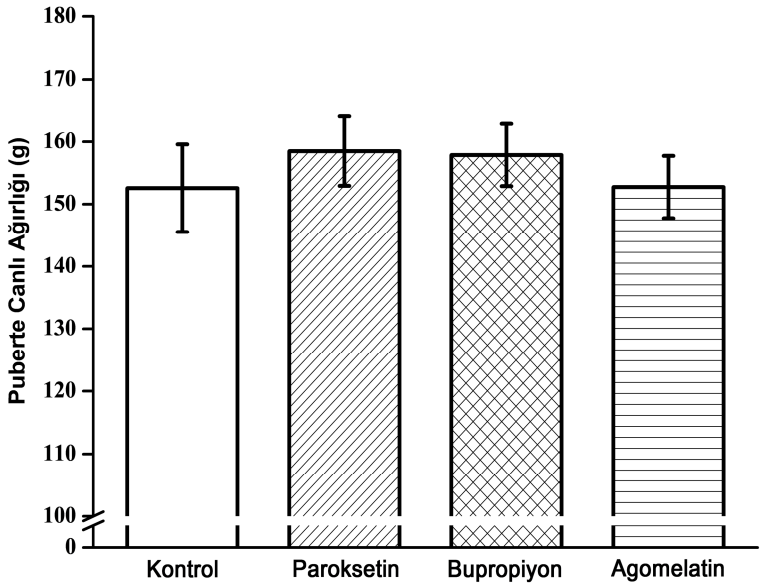


Şekil 10. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında puberte başlangıç günlerinin yüzde (%) oranları.

5.5. Puberte Canlı Ağırlığı

Puberteye girişin meydana geldiği ortalama vücut ağırlığı kontrol grubu için 152.56±7.01 gramdı ve agomelatin grubu (152.75±5 g) ile aynı ortalamaya sahip olduğu görüldü (Tablo 9). Hiçbir grupta kontrol grubu değerlerine göre istatistiksel bakımdan farklılık meydana gelmediği belirlendi. Paroksetin grubu ortalamasının (158.50±5.55 g) bupropiyon (157.87±4.99 g) grubu ile benzer olduğu görüldü (Tablo 9), (Şekil 11).

Tablo 9. Puberte canlı ağırlığı (g)	
Gruplar	**Puberte Canlı Ağırlığı (g) (Ort±SH)**
Kontrol	152.56±7.01
Paroksetin	158.50±5.55
Bupropiyon	157.87±4.99
Agomelatin	152.75±5.00



Şekil 11. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında puberte canlı ağırlığı ortalamaları.

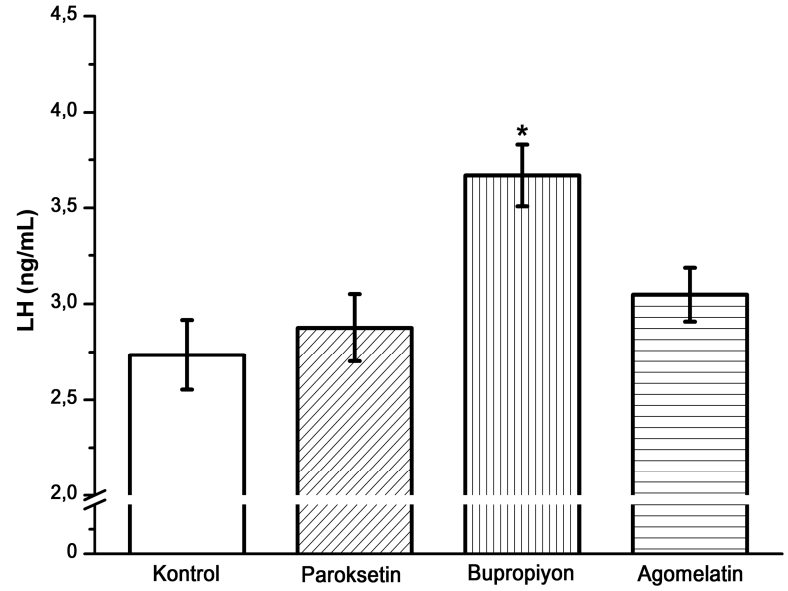
5.6. Serum Gonadotropin Seviyeleri

LH seviyesinin kontrol grubu için 2.73±0.1 ng/mL olduğu belirlendi. Paroksetin (2.87±0.1 ng/mL) ve agomelatin (3.04±0.1 ng/mL) grupları ortalama LH değerlerinin kontrole kıyasla istatistiksel olarak bir anlam taşımadığı, bupropiyon (3.66±0.1 ng/mL) grubunun ise anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.01$). Ayrıca kontrol (2.73±0.1 ng/mL) ve paroksetin (2.87±0.1 ng/mL) ortalamalarının benzer olduğu tespit edildi (Tablo 10), (Şekil 12). FSH seviyesinin ise kontrol grubu için 11.55±0.6 ng/mL olduğu görüldü. Kontrol grubuna kıyasla paroksetin (9.55±0.4 ng/mL), bupropiyon (13.00±0.7 ng/mL) ve agomelatin (12.06±0.6 ng/mL) grupları ortalama değerlerinde istatistiksel anlam bulunmadı. Kontrol (11.55±0.6 ng/mL) ve agomelatin (12.06±0.6 ng/mL) ortalamalarının benzer olduğu belirlendi (Tablo 10), (Şekil 13).

Tablo 10. Gonadotropin seviyeleri (ng/mL)

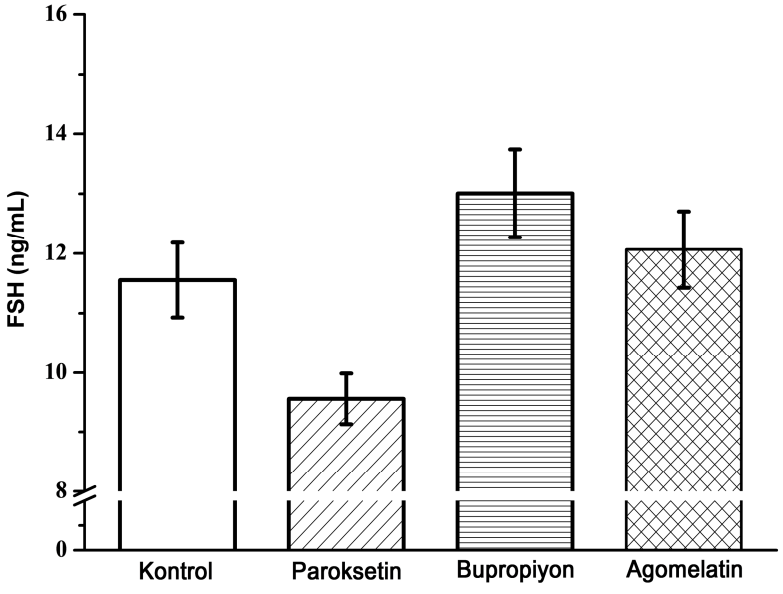
Gruplar	**FSH Seviyeleri (ng/mL) (Ort±SH)**	**LH Seviyeleri (ng/mL) (Ort±SH)**
Kontrol	11.55±0.6	2.73±0.1
Paroksetin	9.55±0.4	2.87±0.1
Bupropiyon	13.00±0.7	3.66±0.1[a]
Agomelatin	12.06±0.6	3.04±0.1

[a]$p<0.01$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 12. Paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin serum LH seviyesi üzerine etkisi

*; p<0.01; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



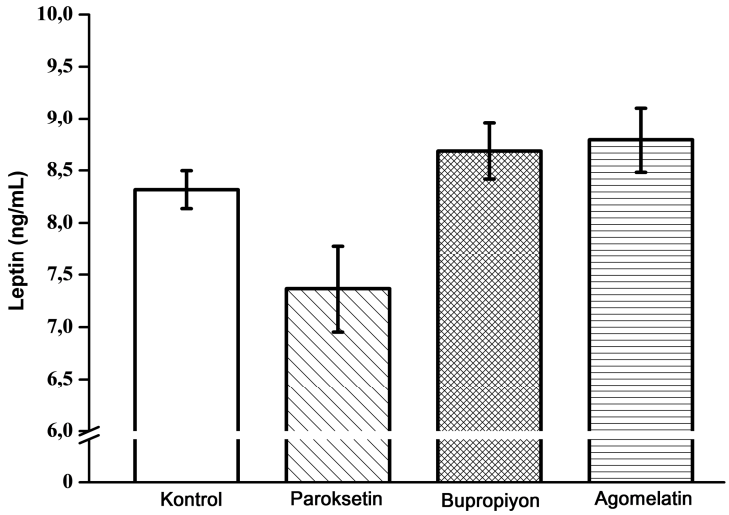
Şekil 13. Paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin serum FSH seviyesi üzerine etkisi.

5.7. Serum Leptin ve Testosteron Seviyeleri

Leptin seviyesinin kontrol grubu için 8.31±0.1 ng/mL olduğu belirlendi. Paroksetin (7.36±0.4 ng/mL), bupropiyon (8.68±0.2 ng/mL) ve agomelatin (8.79±0.3 ng/mL) grupları ortalama leptin değerlerinin kontrole kıyasla istatistiksel olarak bir anlam taşımadığı, bupropiyon (8.68±0.2 ng/mL), agomelatin (8.79±0.3 ng/mL) grupları ortalama değerlerinin kontrol grubu (8.31±0.1 ng/mL) ile benzer olduğu görüldü (Tablo 11), (Şekil 14).

Tablo 11. Leptin seviyeleri (ng/mL)

Gruplar	**Leptin Seviyeleri (ng/mL) (Ort±SH)**
Kontrol	8.31±0.1
Paroksetin	7.36±0.4
Bupropiyon	8.68±0.2
Agomelatin	8.79±0.3



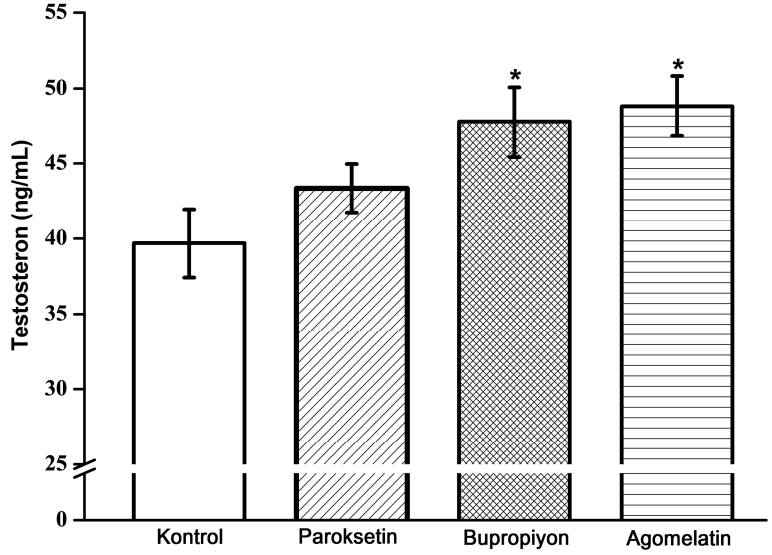
Şekil 14. Paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin serum leptin seviyesi üzerine etkisi.

Testosteron seviyesinin ise kontrol grubu için 39.69±2.27 ng/mL olduğu belirlendi. Bupropiyon (47.74±2.33 ng/mL) ve agomelatin (48.82±2 ng/mL) ortalama testosteron değerlerinin kontrole kıyasla anlamlı ölçüde arttığı belirlendi ($p<0.05$). Paroksetin grubu (43.35±1.60 ng/mL) ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (Tablo 12), (Şekil 15).

Tablo 12. Testosteron seviyeleri (ng/mL)

Gruplar	**Testosteron Seviyeleri (ng/mL) (Ort±SH)**
Kontrol	39.69±2.27
Paroksetin	43.35±1.60
Bupropiyon	47.74±2.33[b]
Agomelatin	48.82±2[b]

[b]$p<0.05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



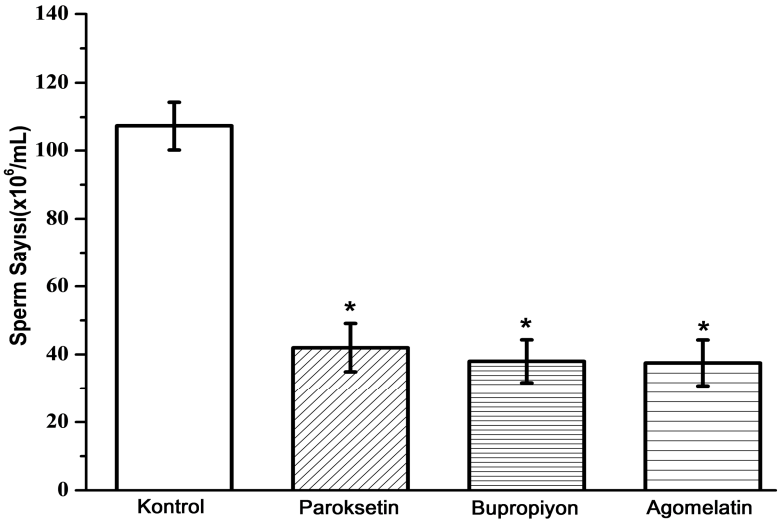
Şekil 15. Paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin serum testosteron seviyesi üzerine etkisi. *; $p<0.05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında.

5.8. Sperm Sayı, Motilite ve Morfolojisi

Epididimal sperm sayısının kontrol grubu için 107.25±7.09 x10^6/mL olduğu ve paroksetin (42±7.12 x10^6/mL), bupropiyon (38±6.32 x10^6/mL) ve agomelatin (37.5±6.76 x10^6/mL) grupları ortalama değerlerinin kontrole göre anlamlı şekilde oldukça düşük seviyede olduğu belirlendi ($p<0.001$). Ayrıca bupropiyon (38±6.32 x10^6/mL) ve agomelatin (37.5±6.76 x10^6/mL) ortalamalarının benzer seviyede olduğu görüldü (Tablo 13), (Şekil 16).

Tablo 13. Sperm sayısı (x10^6/mL)

Gruplar	**Sperm Sayısı (x10^6/mL) (Ort±SH)**
Kontrol	107.25±7.09
Paroksetin	42±7.12[c]
Bupropiyon	38±6.32[c]
Agomelatin	37.5±6.76[c]
[c]$p<0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında	



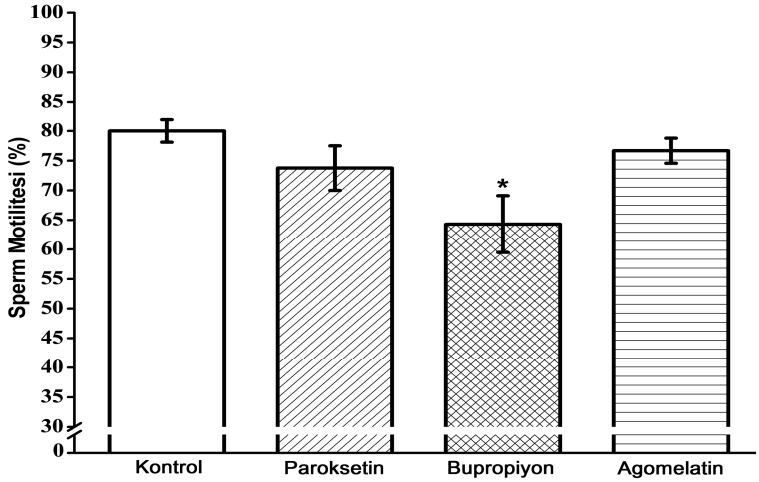
Şekil 16. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında sperm sayısı ortalamaları. *; $p<0.001$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Sperm motilite değerinin kontrol grubu için % 80±1.88 olduğu ve paroksetin (% 73.75±3,75) ve agomelatin (% 76.66±2.10) gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi. Bupropiyon (% 64.28±4.80) grubu ortalama değerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalma meydana geldiği belirlendi ($p<0.05$), (Tablo 14), (Şekil 17). Agomelatin (% 76.66±2.10) ve paroksetin grubu (% 73.75±3.75) ortalama değerlerinin ise benzer olduğu görüldü.

Tablo 14. Sperm motilitesi (%)

Gruplar	**Sperm Motilitesi (%) (Ort±SH)**
Kontrol	80±1.88
Paroksetin	73.75±3.75
Bupropiyon	64.28±4.80[d]
Agomelatin	76.66±2.10

[d]$p<0.05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 17. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında sperm motilite ortalamaları. *; $p<0.05$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Sperm morfoloji değerlerinde ise kontrol grubunda baş ve kuyruk olmak üzere toplam anomali % 24, paroksetin grubunda % 40, bupropiyon grubunda % 48 ve agomelatin grubunda ise % 42 olarak belirlendi. Kontrol grubuna kıyasla tüm gruplarda anlamlı ölçüde toplam anomalide artış meydana geldiği tespit edildi (Tablo 15). Ayrıca agomelatin ve paroksetin toplam anomali yüzdelerinin benzer olduğu görüldü.

Tablo 15. Sperm anomali yüzdeleri

Gruplar	**Normal (%)**	**Toplam Anomali (%)**
Kontrol	76	24
Paroksetin	60	40[e]
Bupropiyon	52	48[f]
Agomelatin	58	42[g]

[e]$p<0.05$, [f]$p<0.001$, [g]$p<0.01$; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

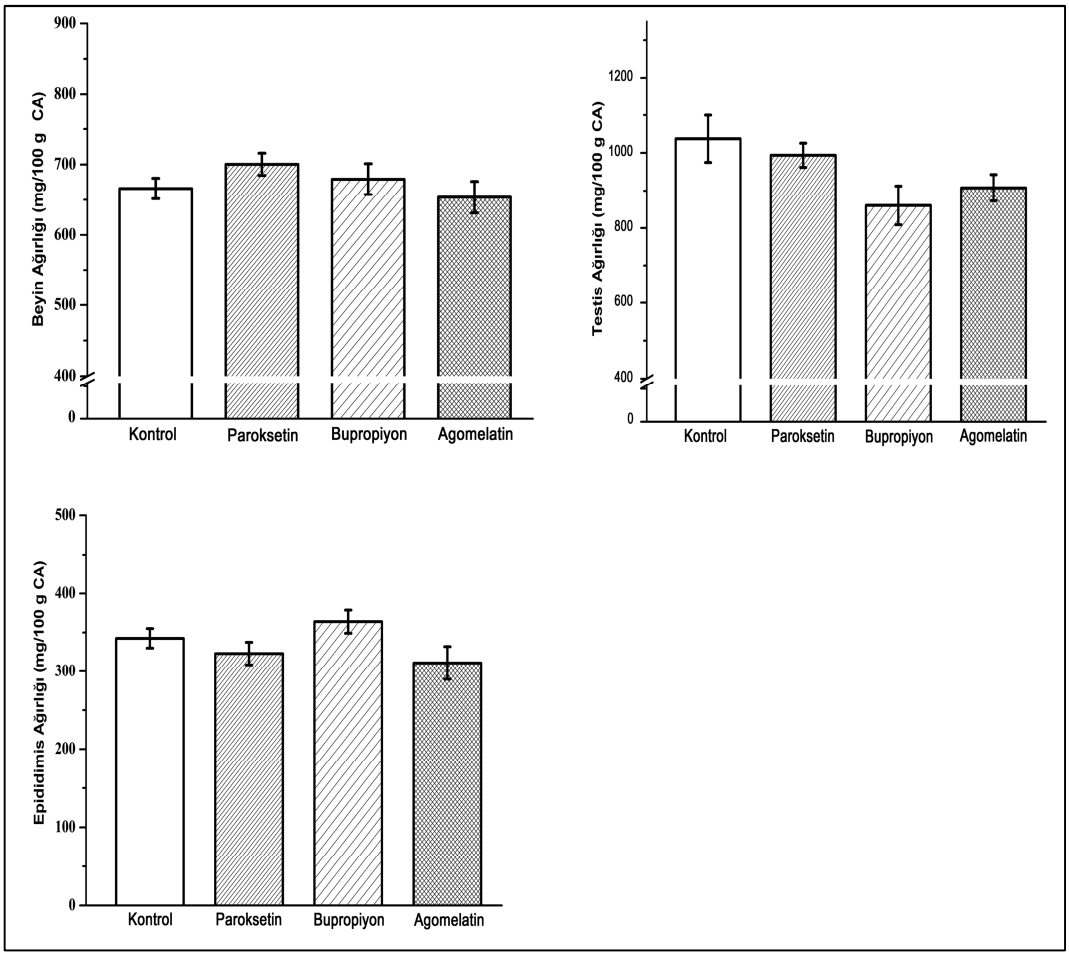
5.9. Beyin, Testis, Epididimis, Prostat ve Seminal Vezikül Ağırlıkları

Tüm gruplara ait 100 g CA için beyin, testis, epididimis, prostat ve seminal vezikül ağırlığı ortalama ve standart hata değerleri tablo 16, şekil 18 ve şekil 19'da verilmiştir. Gruplar arasında beyin, testis, epidimis, prostat ve seminal vezikül ağırlığı bakımından istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır.

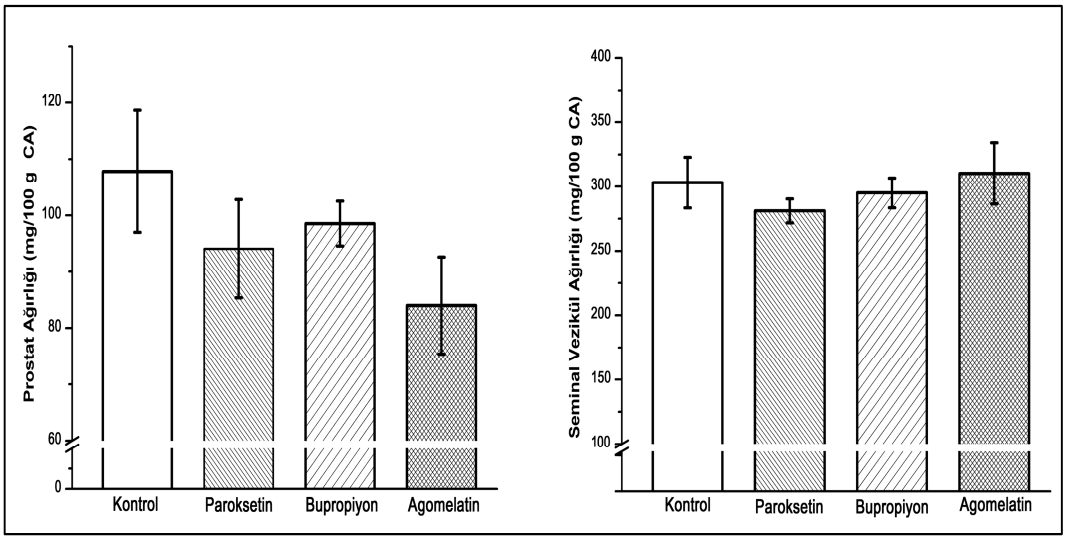
Tablo 16. Beyin, testis, epididimis, prostat ve seminal vezikül ağırlıkları

Gruplar	Beyin (mg/100 g CA)	Testis (mg/100 g CA)
Kontrol	666.1±14.57	1037±62.31
Paroksetin	700.4±15.59	993.7±31.89
Bupropiyon	679.4±21.77	860.4±51.96
Agomelatin	653.7±22.33	907.7±34.97

Gruplar	Epididimis (mg/100 g CA)	Prostat (mg/100 g CA)	Seminal Vezikül (mg/100 g CA)
Kontrol	342.5±12.48	107.8±10,82	303.1±19.67
Paroksetin	322.9±14.62	94±8.73	281±9.29
Bupropiyon	363.9±14.83	98.5±3.98	295.1±11.55
Agomelatin	310.8±21.13	83.9±8.62	310.2±23.79



Şekil 18. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında beyin, testis ve epididimis ağırlıkları.



Şekil 19. Kontrol, paroksetin, bupropiyon ve agomelatin gruplarında prostat ve seminal vezikül ağırlıkları.

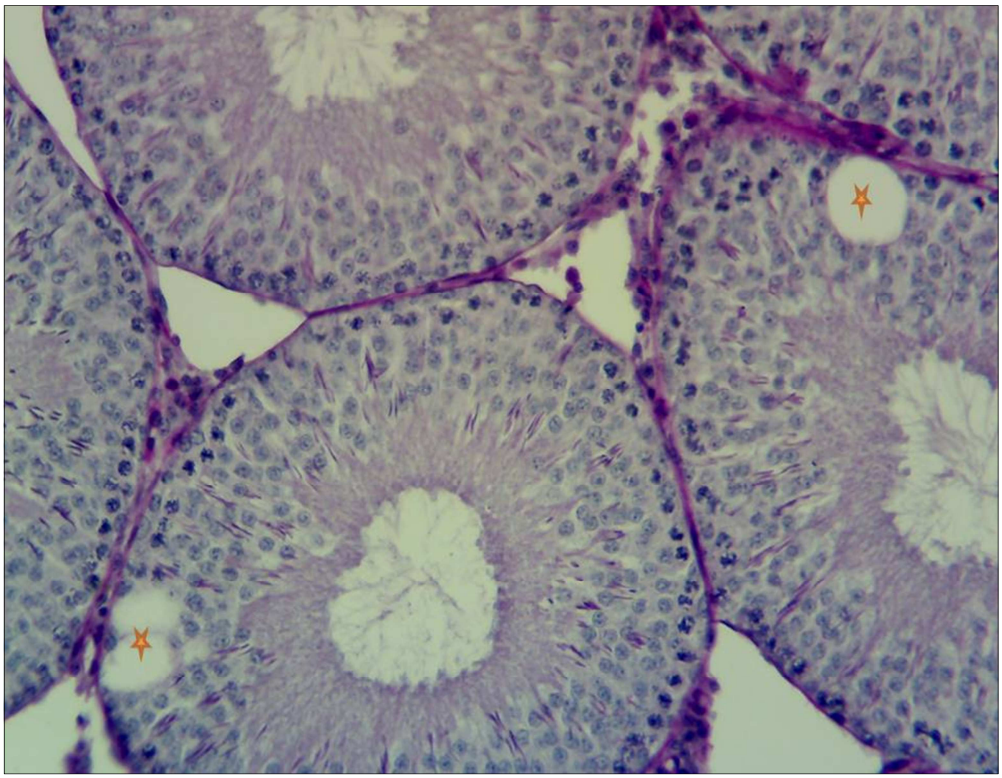
5.10. Histolojik İnceleme

Seminal vezikül, prostat, testis ve epididimis dokularında meydana gelen değişiklilerin belirlenmesi için yapılan PAS ve Masson'nun Üçlü Boyama tekniği ile boyanmış preparatların ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucu tüm gruplarda yalnızca testis dokusunda kontrol grubuna göre belirgin bazı farklılıklar meydana geldiği tespit edildi. Kontrol grubuna ait kesitlerde seminifer tübül yapısı, Sertoli hücreleri ve interstisyel Leydig hücreleri normal görünümdeydi (Şekil 20).

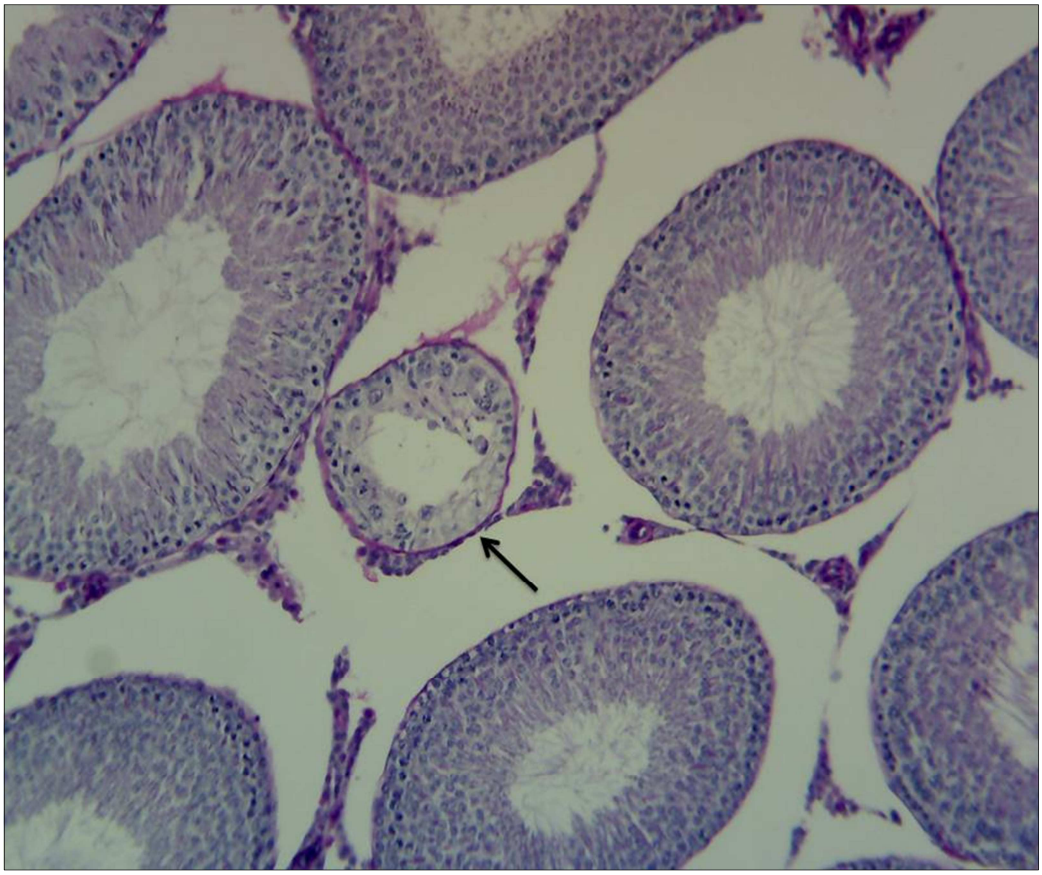


Şekil 20. Kontrol grubu testis dokusu histolojik görünümü. Seminifer tübül epitelini (★) oluşturan spermatogenik seri hücreleri ve Sertoli hücreleri, bazal membran (siyah ok) ve interstisyel Leydig hücreleri (turuncu ok) normal yapıda ayırt edilmekte. PASx200

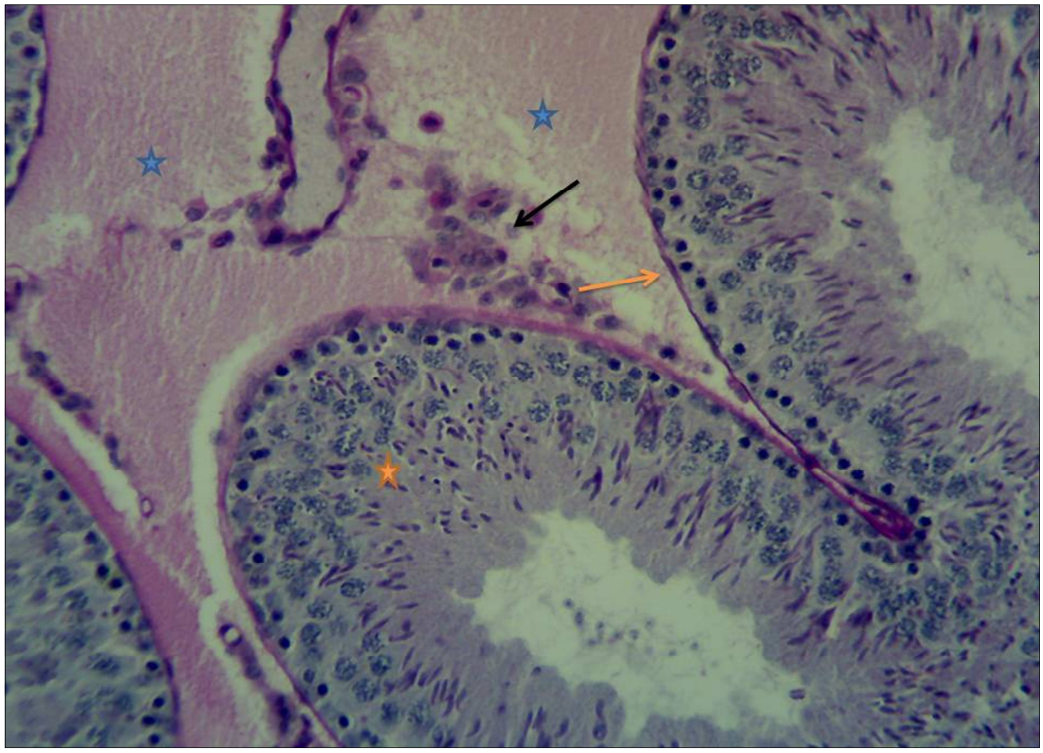
Paroksetin grubu değerlendirildiğinde seminifer tübül bazal membranı ve Leydig hücrelerinin normal olduğu görüldü. Fakat seminifer tübül epitelinde vakuol oluşumu meydana geldiği (Şekil 21) ve birkaç alanda normal görünümlü seminifer tübüller arasında atrofik seminifer tübüllerin de olduğu gözlendi, (Şekil 22).



Şekil 21. Paroksetin grubu testis dokusu histolojik görünümü. Seminifer tübül bazal membranı ve Leydig hücreleri normal olarak gözlenirken seminifer tübül epitelinde vakuol (★) ayırt edilmekte. PAS x200

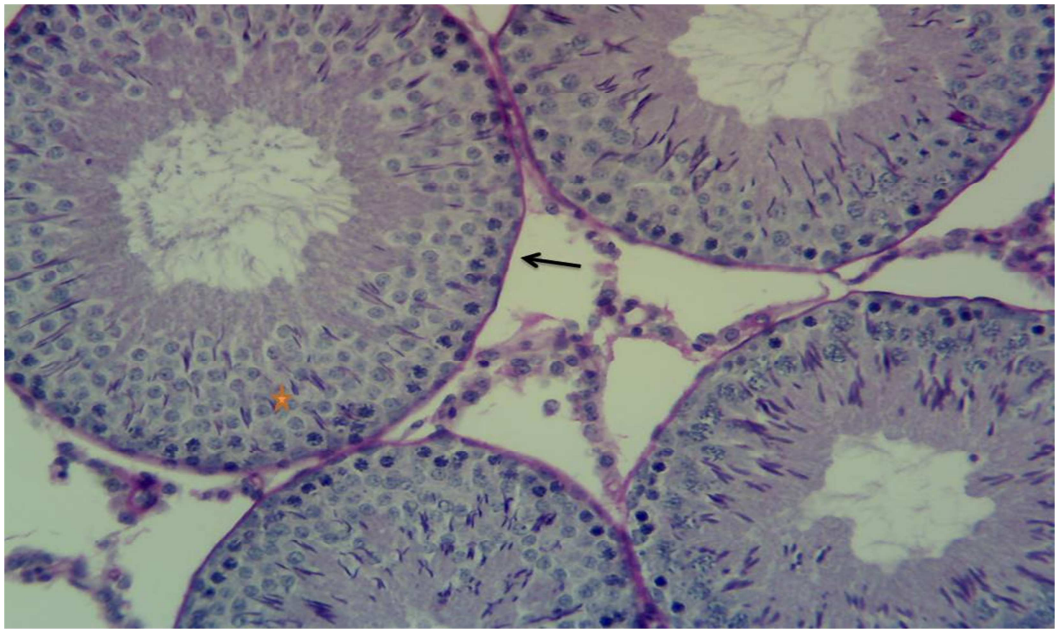


Şekil 22. Paroksetin grubu testis dokusu histolojik görünümü. Normal görünümlü seminifer tübüller arasında atrofik seminifer tübül yapısı (ok). PAS x200

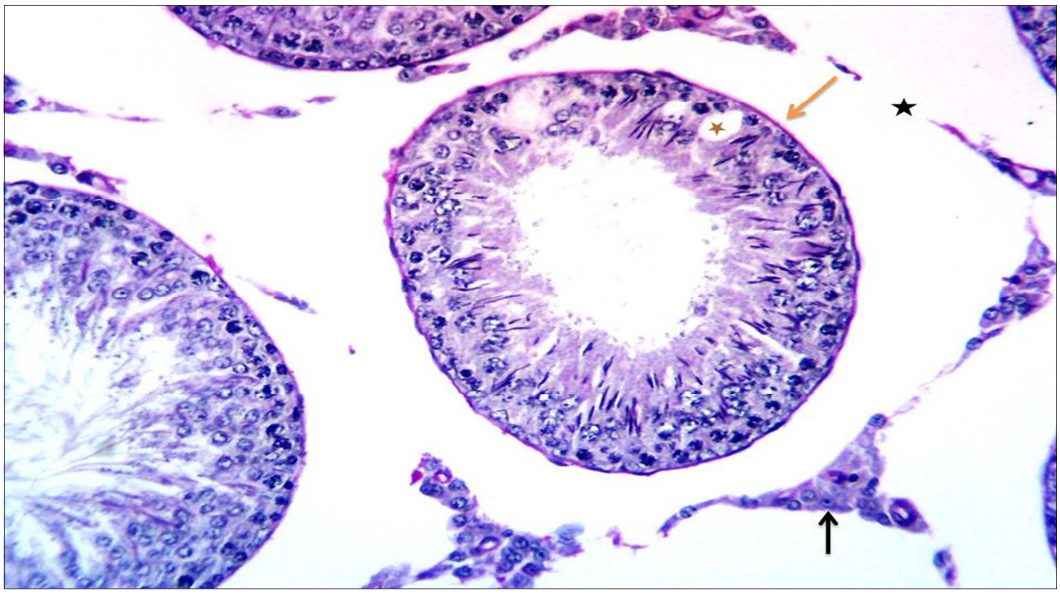


Şekil 23. Bupropiyon grubu testis dokusu histolojik görünümü. Seminifer tübül epiteli (turuncu ★), bazal mebran yapısı (turuncu ok) ve Leydig hücreleri (siyah ok) normal olarak gözlenirken, belirgin interstisyel ödem (mavi ★) dikkati çekmekte. PAS x200

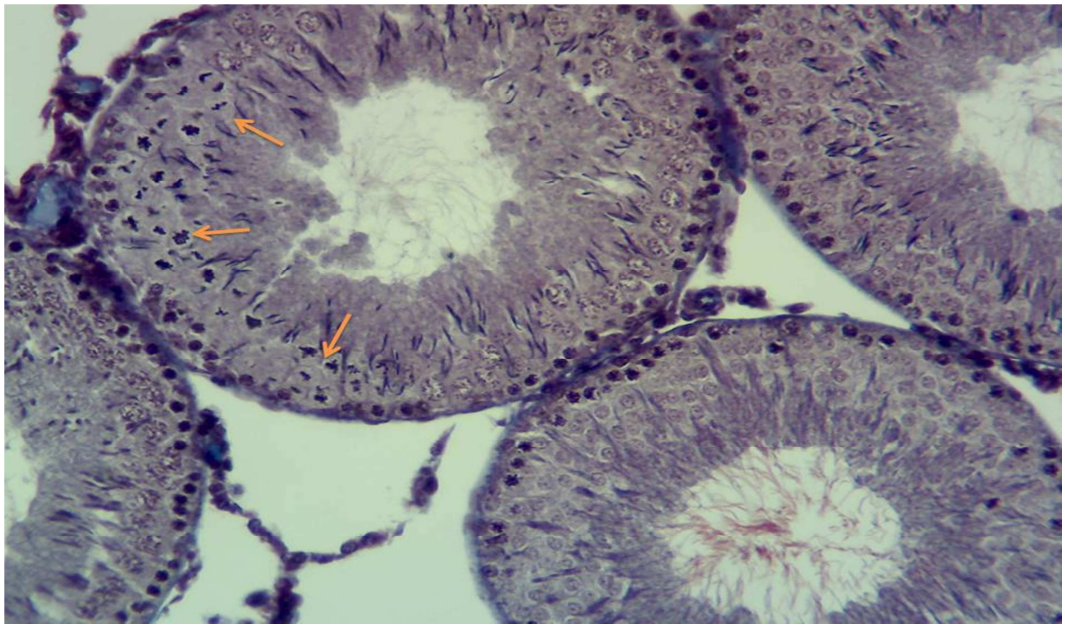
Bupropiyon grubunda seminifer tübül yapısı ve Leydig hücrelerinin normal olduğu fakat belirgin bir şekilde interstisyel ödem oluştuğu belirlendi (Şekil 23). Agomelatin grubu kesitleri incelendiğinde normal görünümlü seminifer tübül ve Leydig hücreleri mevcutken aynı zamanda seminifer tübül epitelinde vakuol ve interstisyel bölgede ödem oluşumu gözlendi (Şekil 24), (Şekil 25). Ayrıca mayoz bölünmenin belli aşamalarında duraksamış spermatogenik hücreler (Şekil 26) ve olgunlaşmalarını tamamlamadan seminifer tübül lümenine dökülmüş olan spermatogenik seri hücreleri olduğu görüldü (Şekil 27).



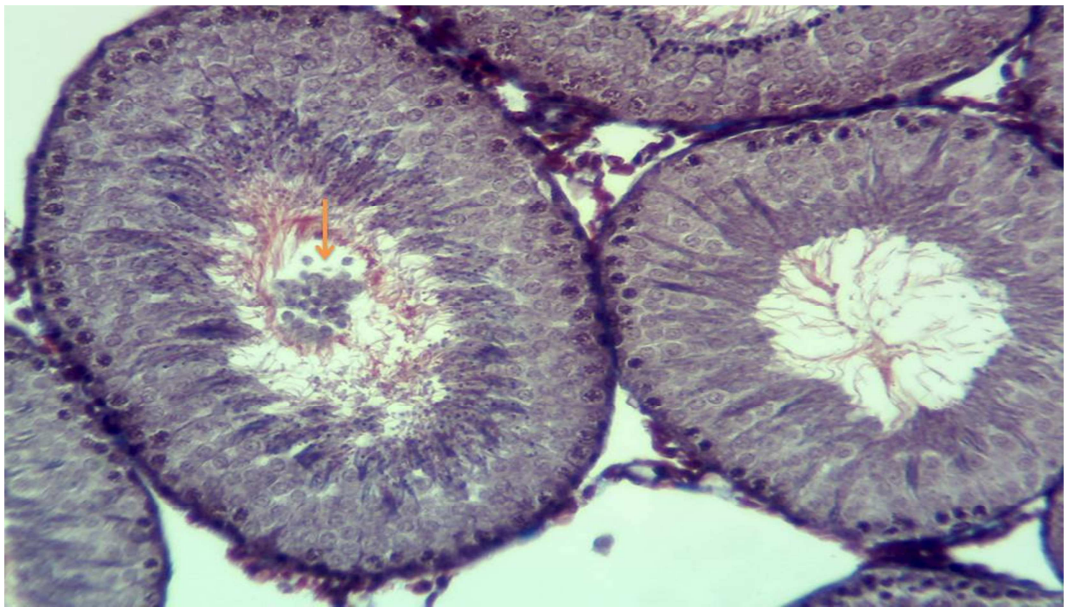
Şekil 24. Agomelatin grubu testis dokusu histolojik görünümü.Normal görünümlü seminifer tübül epiteli (★), bazal membranı (ok) ve Leydig hücreleri. PAS x200



Şekil 25. Agomelatin grubu testis dokusu histolojik görünümü Leydig hücreleri (siyah ok) ve seminifer tübül bazal membranı (turuncu ok) normal olarak izlenirken, seminifer tübül epitelinde vakuol (turuncu ★) ve interstisyel ödem (siyah ★). PAS x200



Şekil 26. Agomelatin grubu testis dokusu histolojik görünümü. Mayoz bölünmenin belli aşamalarında duraksamış olan spermatogenik hücreler (ok). Masson'nun Üçlü Boyaması x200



Şekil 27. Agomelatin grubu testis dokusu histolojik görünümü. Olgunlaşmalarını tamamlamadan seminifer tübül lümenine dökülmüş olan spermatogenik seri hücreleri. Masson'nun Üçlü Boyaması x200

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yapılan çalışmadan elde ettiğimiz bulgular, postnatal gelişimsel dönemlerde (prepubertal, pubertal ve erişkinlik dönemlerinde) beslenme davranışı ve canlı ağırlık değişimi üzerinde meydana gelen etkiler, sperm parametreleri ve puberteye giriş yaşı ile ilgili sonuçların yorumlanması ve erişkin dönem gonadotropinler, leptin ve testosteron sekresyonunu kapsayan üç etmen üzerine dayandırılmıştır.

6.1. Beslenme Davranışı ve Canlı Ağırlık Değişimi

6.1.1. Paroksetinin Etkisi

Paroksetin SSRI sınıfı içerisinde yer alan en güçlü serotonin geri alım inhibitörüdür. Norepinefrin alımı üzerindeki etkisi azdır fakat diğer SSRI'lara göre daha fazla olduğu da bilinmektedir. İki ila üç haftaya kadar olan süre içerisinde 5-HT_{1A} ve 5-$HT_{1B/1D}$ reseptörlerinin duyarlılığını azaltır ve her aksiyon potansiyelinde daha fazla serotonin salınımına neden olur (130). Paroksetin ile sinaptik aralıkta serotonin seviyesi arttırılmakta ve bunun sonucunda çeşitli etkiler ortaya çıkmaktadır. Beyinde bulunan serotonin toplam serotoninin % 2'sini oluşturur. Fakat bu denli az olmasına karşın rafe nükleusunda yer alan serotonin beslenme davranışının düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Çeşitli nörotoksin ve diğer bazı ajanlar ile beyindeki serotonin miktarı azaldığında hiperfaji ve kilo alımı meydana gelirken, sinaptik seviyesi arttığı zaman gıda alımı ve vücut ağırlığının azaldığı görülmüştür.

Gıda alımına cevap olarak oluşturulan metabolik sinyallerin bütünleştirildiği temel merkez, hipotalamusta yer alan arkuat nükleustur. Arkuat nükleus ilki agouti-ilişkili peptit (AgRP) ve nöropeptit-Y taşıyan, diğeri kokain ve amfetamin ile regüle edilen transkript (CART) ve proopiomelanokortin (POMC) taşıyan 2 grup nörondan oluşur. İlk grup nöronun uyarılması gıda alımını arttırırken diğer grup azaltmaktadır. Her 2 nöronal grup da dorsal ve medial rafe nükleusunda yer alan nöronlar tarafından uyarılır. Bu nöronların uyarılması NPY/AgRP nöronlarının hiperpolarizasyonu ve POMC/CART nöronlarının ise depolarizasyonuna neden olarak hipofajiye neden olur.

NPY/AgRP nöronları üzerinden oluşturulan inhibitör etki 5-HT_{2C}, POMC/CART nöronları üzerinden oluşturulan uyarım ise 5-HT_{1B} reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir (157). Serotonin beslenme davranışını çeşitli reseptörleri arasındaki etkileşim aracılığıyla düzenler. Yapılan çalışmalarda presinaptik 5-HT_{1A} (presinaptik), 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin beslenme üzerindeki serotonerjik rolleri araştırılmıştır. Buna ilişkin olarak 5-HT_{1B}'nin gıda alımının merkezi düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir. 5-HT_{1B} reseptörünün doygunluğun hissedilmesini sağlayarak ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin ise öğün miktarını azaltarak serotonin ilişkili hipofajide yer aldığı ve beslenme davranışı inhibe ederek anorektik cevabın oluşturulmasında rol aldığı düşünülmektedir. Beslenme davranışını kontrol eden mekanizmalar önemli ölçüde serotoninden etkilenirler. Yapılan birçok farmakolojik ve genetik çalışmalar serotonerjik sistemin iştah ve beslenme davranışının düzenlenmesinde temel faktör olduğunu göstermiştir (157).

Yapılan çalışmalarla bu reseptörlere ilaveten paroksetinin temel mekanizmasında rol alan 5-HT_{1A} reseptörünün de serotonin ile oluşturulan hipofajik etkide yer aldığı gösterilmiştir (158). SSRI ve diğer serotonerjik ajanların gıda alımı ve vücut ağırlığı değişimi üzerine olan etkilerini değerlendirmek amacıyla çeşitli hayvan modelleri tasarlanmıştır. Serotonin geri alım inhibitörlerinin kullanılması ile serotonin seviyesinde oluşan değişiklikler gıda tüketiminde hem kalitatif hem de kantitatif değişiklikler oluşturmaktadır. Serotonin nöronal sinapslarda arttığında kilo kaybı oluştuğu, azaldığında ise kilo alımı meydana geldiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar paroksetin de dâhil SSRI'ların kısa dönem tedavide kilo kaybı sağladığı fakat uzun dönem tedavilerde ise kilo alımına neden olduğunu göstermiştir (159). Oluşan paradoksal etkinin nedeni henüz bilinmemektedir (160). Fakat kemirgenlerde yapılan çalışmaların birçoğu kronik paroksetin uygulamasının yem tüketiminde azalmaya ve dolayısıyla kilo kaybı oluşmasına neden olduğunu göstermiştir. SSRI'ların presinaptik geri alımı inhibe ederek serotonerjik aktiviteyi arttırdığı bilinmektedir. Serotonin seviyesinde meydana gelen artış ile gıda tüketiminin azaldığı, enerji harcamasının arttığı ve sonuçta kilo kaybı meydana geldiği bildirilmiştir. Konkle ve arkadaşları (2003) yaptıkları çalışmada 28 günlük kronik paroksetin uygulaması yem tüketimini bilhassa ilk 10 gün olmak üzere azaltmıştır. Paroksetin grubunda gıda alımında meydana gelen azalmaya göre nispeten daha az kilo kaybı oluştuğu görülmüştür (159).

de Jong ve arkadaşlarının (2006) yaptıkları çalışmada ise 21 günlük erkek sıçanlara postnatal 31.günden 63.güne kadar paroksetin uygulaması yapılmış ve bu dönem içerisinde paroksetin grubunda kontrole kıyasla vücut ağırlığında anlamlı ölçüde azalma meydana geldiği bildirilmiştir (161). Kronik paroksetin uygulaması az ölçüde fakat anlamlı bir şekilde vücut ağırlığını azaltmıştır. Benzer sonuçlar daha önce Konkle ve Bielajew'in (1999) yaptıkları çalışmada da bulunmuştur (162). Bunu daha çok serotonin reseptörleri 5-$HT_{1B/2C}$ aktivasyonunun artması ile gıda alımının azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (161). Yapılan bu çalışmada prepubertal ve yetişkinlik dönemi gıda alımının değerlendirilmesi sonucunda paroksetin grubunda yer alan hayvanlarda 15 günlük dönemde yem tüketiminde artma eğilimi oluştuğu fakat sonrasındaki 50 günlük dönemde değerlerin daha çok kontrol grubuyla paralel gittiği görüldü. Aynı dönem içerisinde canlı ağırlık değişimi de değerlendirildi ve genel itibariyle yetişkinlik dönemine yakın periyotta yem tüketiminin normale dönmesiyle birlikte kontrol grubuna göre azalma eğilimi gösterdiği görüldü. Fakat bu azalma istatistiksel öneme sahip değildi. Genel olarak bakıldığında her iki parametre için de anlamlı bir değişim söz konusu değildi. Su dengesine ilişkin olarak yapılan çalışmalar osmoreseptör olarak görev yapan nöronların OVLT, supraoptik nukleus (SON), subfornikal organ, medial preoptik alan (MPOA) ve nükleus traktus solitariusun (NTS) kaudal kısımlarında bulunduğunu göstermiştir. Bilhassa OVLT, subfornikal organ ve supraoptik nükleusta bulunan magnosellüler nöronların içsel ozmoreseptörler olarak görev yaptığı bildirilmiştir (163).

Ortabeyin ve hipotalamusun serotonerjik mekanizmaları ADH aktivasyonu ile suyun tutulmasında yada ADH sekresyonunu baskılayarak su atılımının arttırılmasında görev aldığı düşünülmektedir. Fakat yapılan çalışmalar daha çok su tutulumu ve susamanın düzenlenmesinde aktif olarak rol aldığını göstermiştir (164). Literatürde paroksetinin su alımını ratlarda tam olarak hangi yönde etkilediğine dair yapılmış çalışma görünmemekte ve bu açıdan bakıldığında araştırmamız ilk olma niteliği taşımaktadır. Araştırmamızda paroksetin grubunda yem tüketiminin kontrol grubuyla paralel seyrettiği, su tüketimi değerlerinin ise kontrol grubuna göre azalma eğimi gösterdiği görülmüştür. Neticede prepubertal, pubertal ve yetişkinlik dönemini kapsayan bu dönemde paroksetin gıda alımını etkilememiş, vücut ağırlığı ve su tüketiminde azalma yönünde bir eğilim oluşturmuş fakat enerji dengesini değiştirecek boyutlarda anoreksijenik bir değişiklik meydana getirmediği görülmüştür. Su tüketiminde meydana gelen azalma eğiliminin, su tutulumunun artmış olması nedeniyle oluştuğu düşünülebilir. Araştırmamızın ilginç olan yönü ise yem tüketiminde kontrol grubuna kıyasla bir azalma söz konusu değil iken vücut ağırlığında azalma eğilimi oluşmuştur. Bu durumun, enerji dengeleri düşünüldüğünde, lokomotor aktivite artışı ile mümkün olabileceği ihtimal dâhilindedir.

6.1.2. Bupropiyonun Etkisi

Bupropiyon, depresyon ve sigara bırakma tedavisinde kullanılan ve dopamin-norepinefrin geri alım inhibitörü olarak görev yapan bir antidepresan ilaçtır (165). İnsanda dopamin ve norepinefrin taşıyıcılarını inhibe ederek görev yapar ve dopamin inhibisyonunda norepinefrine göre daha fazla etkili olduğu

bildirilmiştir (120). Bupropiyon, norepnefrinden ziyade dopamin sinaptik geri alımında inhibitör olarak yer alması nedeniyle dopaminin beslenme üzerindeki etkisine değinmek yerinde olacaktır. Gıda alımı üzerinde dopamin etkisini, ventromedial hipotalamus (VMH) ve lateral hipotalamus (LHA) aracılığıyla gösterir (166).

Hipotalamusun lateral nükleusları açlık merkezi olarak görev yapmakta ve bu alanın uyarımı hiperfaji oluşturmaktadır. Lateral hipotalamus bilhassa motor besin arama dürtüsünü uyararak görev yapmaktadır. Ventromedial nükleuslar ise tokluk merkezi olarak görev yapmaktadırlar. Bu merkezin beslenme ile ilgili tatmin duygusunu oluşturduğu ve beslenme merkezini baskıladığı düşünülmekte ve uyarımı tam tokluk duygusu oluşturmaktadır (19). Dopaminin normal beslenme davranışı için gerekli olduğu bilinmektedir. Dopamin eksikliği olan farelerin hipotalamusta meydana gelen değişimlere rağmen beslenme davranışı göstermediği görülmüştür**.** Bunun aksine norepinefrin eksikliğinin çok az ölçüde hiperfajiye neden olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar obez ob/ob farelerinde dopamin reseptör agonistlerinin hipotalamusta oreksijenik bir peptit olan nöropeptit-Y seviyesini azaltarak hiperfajiyi, kilo alımı ve hipergliseyimiyi normale çevirdiğini göstermiştir (167). Bupropiyonun beslenme ve vücut enerji durumuna ilişkin yapılan çalışmalarda vücut ağırlığında artışa neden olmadığı, kalori alımı ve iştahta önemli bir değişiklik oluşturmadığı rapor edilmiştir (138). Ayrıca hipofajik etkiye sahip olmadığı bildirilmiştir (168). Genel olarak antidepresanlarda en sık görülen yan etkilerden birisi olan kilo alımının aksine, çalışmalar bupropiyonun obez bireylerde % 5-8 gibi bir kilo kaybı meydana getirdiğini göstermiştir (167).

İnsanlarda obezite tedavisinde kullanıldığı çok sayıda klinik çalışma olmasına karşın hayvanlarda kronik uygulamalarda enerji homesostazında tam olarak nasıl bir değişiklik oluşturduğuna ilişkin sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte henüz kapsamlı bir araştırma yapılmamıştır (165). Billes ve Cowley'in (2007) yaptığı çalışmada dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin farelerde, birlikte subkronik uygulandığında kilo kaybı meydana getirdiği görülmüştür (167). İlginçtir ki subkronik uygulama ile oluşan kilo kaybı gıda alımında herhangi bir değişim meydana gelmeden oluşmaktadır. Aynı durum insan için de geçerlidir. Elde edilen bu sonuçlar kateşolamin geri alım inhibisyonunun enerji harcamasını arttırarak kilo kaybı oluşturduğuna işaret etmektedir (165). Bupropiyonun enerji homeostazı üzerindeki muhtemel etkilerin ortaya çıkarılabilmesi için öncelikle gıda alımı, lokomotor aktivite, termojenezis ve vücut ağırlığı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bupropiyonun bu homeostaz üzerindeki etkisine ilişkin olarak Billes ve arkadaşlarının daha sonra yaptıkları (2008) çalışmada bu kez subkronik bupropiyon uygulamasının kısa dönemde önemli ölçüde lokomotor aktiviteyi ve interskapular sıcaklığı arttırarak kilo kaybı meydana getirdiği görülmüştür. Bu durum aynı zamanda insanlarda obez bireylerde bupropiyon tedavisi ile meydana gelen kilo kaybının, muhtemelen enerji harcamasında oluşan artış ve dopaminerjik ve noradrenerjik mekanizmaların bir kombinasyonu sonucu termojenezisin artması ile meydana geldiğine de işaret etmektedir (165). Oluşan bu etkinin dopamin D1/D2 reseptörleri ve ß3-adrenoreseptörlerin aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (168).

Ayrıca ekstrasellüler dopamin seviyesinde meydana gelen artışın, hipofajik ve termojenik etkiden sorumlu olduğu rapor edilmiştir (167). Çalışmamızda prepubertal ve yetişkinlik dönemi gıda alımı değerlendirildiğinde bupropiyon grubunda yer alan hayvanlarda değerlerin daha çok kontrol grubuyla benzer seyrettiği görüldü ve anlamlı bir değişiklik söz konusu değildi. Aynı dönem içerisinde canlı ağırlık yüzde değişimlerinin prepubertal dönemde azalma gösterdiği, sonrasında ise kontrol grubuyla paralel bir şekilde seyrettiği görüldü. Su tüketiminin de gıda alımına benzer şekilde kontrol grubu ile benzer olduğu ve anlamlı bir değişiklik meydana gelmediği belirlendi. Bu duruma ilişkin olarak su tüketiminin gıda alımıyla yakından ilgili olduğu daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (169). Literatürden elde edilen bilgiler ışığında bakıldığında bupropiyonun termojenezisi ve lokomotor aktivasyonu arttırarak kalori alımında azalma meydana gelmeden kilo kaybettirdikleri görülmüştür. Çalışmamızda dönemsel olarak canlı ağırlığın prepubertal dönemde azalma eğilimi gösterdiği, daha sonra değişiklik meydana gelmediği tespit edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalarda da çalışmamızı destekler nitelikte kemirgenlerde kronik uygulama sonucu canlı ağırlıkta azalma meydana geldiği bildirilmiş fakat dönemsel olarak ayrım yapılmamıştır.

Bupropiyonun yetişkinlik döneminde bu gibi bir etki oluşturması yönüyle durum oldukça farklı bir hal almıştır. Canlı ağırlığın azalma eğilimi gösterdiği yetişkinlik döneminde gıda alımında herhangi bir azalışın meydana gelmediği belirtilmişti. Bu duruma ilişkin olarak vücut ağırlığında meydana gelen eğilimin termojenezis ve lokomotor aktivasyon artışından mı veya diğer etkenlerden kaynaklı olup olmadığı sorusu henüz bilinmemektedir.

Kronik bupropiyon uygulamasının prepubertal dönem, puberte ve erişkinlik döneminde beslenme davranışı ve canlı ağırlık değişimleri üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, araştırmamız her üç parametre bakımından da ilk olma niteliği taşımaktadır. Enerji homeostazında önemli rol alan diğer bazı önemli etkenlerin de ileride yapılacak olan çalışmalara dâhil edilerek zenginleştirilmesiyle, bupropiyonun tam olarak bu denge üzerine, bilhassa dönemsel olarak, nasıl bir rol oynadığı açıklığa kavuşturulacaktır.

6.1.3. Agomelatinin Etkisi

Agomelatin, MT-1 ve MT-2 melatonin reseptörlerinin seçici agonisti ve serotonin reseptörü 5-HT_{2C} antagonisti olarak görev yapar (170). Agomelatinin bir melatonin analoğu olması nedeniyle melatoninin beslenme ve metabolizma üzerindeki etkilerine değinmek yerinde olacaktır. Memelilerde melatoninin birçok organda sentezlendiği, büyük ölçüde pineal bezden salgılandığı ve doğrudan kan ve serebrospinal sıvıya sekrete edildiği bilinmektedir. Pineal melatonin sentezinin kontrolü, sirkadyen ritmin merkezi olan SCN tarafından sağlanır. Bu kontrol ile aydınlık/karanlık döngüsüyle senkronize bir şekilde melatonin üretimi sağlanmış olur (171).

Melatonin hem MSS hem de gastrointestinal yolda bulunduğu ve öncülü serotonin olduğu için gıda alımında rol alması olasıdır. Ancak melatoninin gıda alımı üzerindeki olası etkilerine ilişkin yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların birbiriyle çelişkili olduğu görülmüştür. Bir kısım araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda kemirgenler ve diğer bazı türlerde melatonin uygulamasının gıda alımını etkilemediğini, diğer bazı araştırmacılar ise azalttığını

bildirmiştir (172). Wolden-Hanson ve arkadaşlarının (2000) yaptıkları çalışmada, melatonin uygulamasının vücut ağırlığını azalttığı, fiziksel aktiviteyi ise arttırdığı, gıda alımında ise bir değişiklik meydana getirmediği bildirilmiştir. Vücut ağırlığında meydana gelen azalmanın lokomotor aktivitede meydana gelen artma ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (173). Prunet-Marcassus ve arkadaşlarının (2003) yaptıkları çalışmada da benzer şekilde gıda alımında değişim meydana gelmeden kilo kaybı oluştuğu gözlenmiştir (174). Bu nedenle gıda alımı üzerinde melatoninin etkisine ilişkin uygulama zamanı ve doza bağlı olarak farklı etkiler ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (172). Melatonin reseptör agonizminin yanı sıra agomelatinin meydana getirdiği diğer ikinci bir etki serotonin reseptörü 5-HT_{2C} reseptörü üzerindeki antagonistik etkidir. Ratlarda yapılan çalışmalar 5-HT_{2C} reseptör antagonistlerinin serotonin agonistleri oluşturulan anorektik aktiviteyi tamamen bloke ettiğini göstermiştir. Dunlop ve arkadaşlarının (2005) yaptıkları çalışmada 5-HT_{2C} antagonistlerinin kemirgenlerde gıda alımını arttırdığı bildirilmiş (175), insanda ise kilo alımına neden olduğu yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (176-179). Her reseptör üzerindeki karşılıklı olarak zıt yönde oluşturulan etkiler ele alındığında birbirini dengeleyici konumda olduğu görülmekle birlikte agomelatinin her 2 etkiyle birlikte enerji dengesi üzerinde nasıl bir etkisi olduğuna dair kapsamlı bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu konuya ilişkin olarak, kronik agomelatin uygulamasının erkek ratlarda vücut ağırlığında önemli bir değişikliğe sahip olmadığı bildirilmiştir (180). İnsanlarda ise kilo alımı ile ilişkilendirilmemiştir (181).

Yaptığımız çalışmada prepubertal ve yetişkinlik dönemi beslenme davranışı değerlendirildiğinde agomelatin grubunda yer alan hayvanlarda 69 günlük dönemde yem ve su tüketiminde herhangi bir değişiklik olmadığı ve kontrol grubuyla paralel gittiği görüldü.

Aynı dönem içerisinde canlı ağırlık değişimi de değerlendirildi ve benzer şekilde kontrol grubu değerleriyle çok benzer olduğu görüldü. Literatürde kemirgenlerde melatonin agonistlerinin kilo alımını azalttığı, 5-HT_{2c} antagonistlerinin ise artış meydana getirdiği bildirilen çalışmalar mevcuttur. Dolayısıyla agomelatin uygulaması melatonerjik ve serotonerjik reseptörler üzerindeki zıt etkilerinden dolayı vücut ağırlığında değişime neden olmayabilmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde puberte öncesi, puberte dönemi ve erişkinlik döneminde vücut ağırlığında ve beslenme davranışında anlamlı bir değişim meydana gelmemiştir. Elde edilen sonuçlar kronik agomelatin uygulaması ile ilişkili olarak prepubertal, pubertal ve erişkin dönem beslenme davranışı ve vücut ağırlığı verilerinin değerlendirilmesi bakımından ilk olma niteliği taşımaktadır.

6.2. Puberteye Giriş Yaşı ve Canlı Ağırlığı, Serum Leptin Seviyesi

6.2.1. Paroksetin, Bupropiyon ve Agomelatinin Etkileri

Puberte, HHG aksının aktivasyonunda meydana gelen değişimler sonucu fiziksel ve psikolojik olarak yetişkinliğe geçiş sürecini ifade etmektedir. Meydana gelen değişimler hipotalamus, hipofiz ve gonadlar olmak üzere tüm majör

elemanlarda meydana gelen aktivasyon sonucu oluşmaktadır (182). Bu dönem HHG aksın olgunlaşmasıyla beraber başlamakta, cinse özel fenotipik değişimler, seksüel organlar ile kas ve kemiklerde büyümeyle devam ederek tam üreme kapasitesine ulaşılmasına sonlanmaktadır (4). Daha önce de önemle vurgulandığı gibi puberte başlangıcı pulsatil GnRH sekresyonlarının sıklık ve genliğindeki artışla karakterize edilmektedir (2). Pubertal gelişimin büyük ölçüde bireyin fizyolojik durumuna bağlı olduğu ve enerji rezervinin temel rol oynadığı bilinmektedir.

Üreme süreci, bilhassa dişilerde laktasyon ve hamilelik döneminde, ciddi anlamda enerji gerektirmektedir. Dolayısıyla üretkenliği kontrol eden nöronal ağ metabolik duruma oldukça hassastır. Puberte ve üremede önemli bir rol oynayan leptin, temel olarak beyaz adipoz dokuda üretilen ve periferal adipoz rezervini beyne ileten bir peptittir (183). Leptin, enerji homeostazı, nöroendokrin ve immün fonksiyonlar, glikoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (84). Giriş bölümünde leptin seviyesinin doğrudan adipoz doku miktarıyla orantılı olduğu ve pubertenin başlayabilmesi için ihtiyaç duyulan gerekli enerji rezerv durumunu beyine ileten bir sinyal olarak görev yaptığı bildirilmişti.

Yapılan çalışmalar leptinin puberte için gerekli olduğu fakat pubertenin başlayabilmesi için tek başına yeterli olmadığını göstermiştir. Literatürde bupropiyon, paroksetin ve agomelatinin erkek ratlarda puberte giriş yaşı-canlı ağırlığı ve serum leptin seviyesini ne yönde etkilediğine dair yapılmış çalışma görünmemekte ve bu bakımdan araştırmamız ilk olma niteliği taşımaktadır. Serum leptin seviyesine ilişkin olarak insanlarda yapılan çalışmalarda kronik paroksetin

tedavisinin serum leptin seviyesine bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (184-186). Bupropiyon ve agomelatinin ise nasıl etki ettiği henüz bilinmemektedir.

Çalışmamızda puberte giriş yaşı ve canlı ağırlığı değerlendirildiğinde tüm ilaç gruplarında yer alan hayvanlarda puberte yaşı, puberte canlı ağırlığı ve serum leptin seviyeleri bakımından anlamlı bir değişiklik söz konusu değildi. Daha önce elde ettiğimiz bulgularda canlı ağırlık verileri değerlendirildiğinde herhangi bir değişimin söz konusu olmadığı görülmüştü. Erkeklerde androjenlerin leptin sekresyonunu baskıladığı bilinmekle birlikte erkek ratlarda daha çok vücut ağırlığında meydana gelen değişimler aracılığıyla leptin seviyesinin değiştiği bildirilmiştir (187, 188). Çalışmamızda da benzer şekilde paroksetin ve agomelatin gruplarında serum testosteron seviyeleri anlamlı ölçüde artmış olmalarına rağmen vücut ağırlığı bir değişim gözlenmemiş ve bununla birlikte leptin seviyesinde her iki grupta da bir değişim meydana gelmediği görülmüştür. Sonuç olarak paroksetin, bupropiyon ve agomelatinin puberte yaşı, ağırlığı ve leptin seviyesi üzerinde bir etkiye sahip olmadığı anlaşılmıştır.

6.3. Serum Gonadotropin ve Testosteron Seviyesi, Sperm Parametreleri

6.3.1. Paroksetinin Etkisi

Memelilerde spermatogenezis, HHG aksında meydana gelen birçok olayı içerir. Spermatozoa üretimi Leydig ve Sertoli hücreleri üzerine etki eden sırasıyla LH ve FSH hormonları ile düzenlenir. Her iki hormon da GnRH üretimine cevap

olarak sekrete edilir (189). Hipofiz bezinden FSH sekrete edilmesiyle Sertoli hücreleri uyarılmakta ve seminifer tübüllerde germ hücrelerinde spermatogenezis meydana gelmektedir.

LH sekresyonu sonucu ise Leydig hücreleri uyarılır ve testosteron sentezi oluşur. Bu nedenle LH, FSH ve testosteron erkeklerde testiküler aktivite ve spermatogenezisin belirteçleri olarak kullanılmaktadır. Sperm üretiminde meydana gelen anomali yada bozukluklar sperm sayı ve motilitesinde meydana gelen bozulmalar ile kendini göstermekte ve infertiliteye neden olabilmektedir (190). Anatomik çalışmalar GnRH sekrete eden nöronlar ve serotonerjik sistem arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar serotoninin gonadotropin sekresyonu üzerinde hayvanın yaşı ve cinsiyetine bağlı olarak inhibitör veya uyarıcı olarak görev alabildiğini göstermiştir (189). Testis ve epididimiste serotonin reseptörlerinin var olduğu bilinmektedir. Serotonin reseptörleri testiste testiküler kan akımının düzenlenmesinde, epididimiste ise sperm olgunlaşmasından sorumludur. Sertoli hücrelerinde bulunan serotonin reseptörlerinin spermatogenezde rol aldığı düşünülmektedir (191).

Serotonin, Leydig hücrelerinde yer alan 5-HT_2 reseptörleri aracılığıyla kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımına neden olur ve fosfoinositol hidrolizini uyarır. Sonuçta LH ve testosteron sekresyonu üzerinde inhibitör etki oluşturulur (192). Yapılan çalışmalarda artmış serum serotonin seviyesinin semen parametreleri üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu ve sperm disfonksiyonuna neden olabildiği bildirilmiştir (193, 194). SSRI'ların reprodüktif hormonları etkileyebildikleri bildirilmiştir. Ratlarda yapılan bir çalışmada kronik SSRI uygulamasının testis, epididimis ve prostat hacminin, sperm motilite ve sayısının

azalmasına neden olduğu görülmüştür. Çalışma sonunda testosteron ve FSH seviyesinin de önemli derecede azaldığı rapor edilmiştir (195).

Hormon seviyelerinin azalmasına ilişkin olarak serotonin aracılığıyla LH'nın Leydig hücrelerine bağlanmasının inhibe edilmesi de dâhil birçok mekanizmanın bunda rol aldığı düşünülmektedir. Yapılan bazı diğer çalışmalar ise bu sonuçların aksine SSRI'ların serum LH, testosteron, prolaktin hormon seviyelerine etki etmediğini göstermiştir (196, 197). Sperm sayısının azalmasına ilişkin Kumar ve arkadaşları (2006) SSRI'ların sperm membranında yer alan sülfidril grubuna bağlandığı ve fosfolipitlerle etkileşime geçerek spermisidial bir etki oluşturduğunu bildirmiştir (198). Kronik paroksetin uygulamasına ilişkin olarak Erdemir ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları çalışmada ratlarda 8 haftalık paroksetin uygulamasının gonadal steroidler ve sperm parametreleri üzerindeki muhtemel etkileri belirlenmiştir. Yapılan çalışmada FSH ve testosteron seviyesinin kontrol grubuna kıyasla anlamdı derecede düşük seviyede olduğu görülmüştür. Serum LH seviyesinin ise değişmediği belirlenmiştir (199).

Jahromy ve arkadaşlarının (2014) farelerde yaptıkları çalışmada 7 haftalık kronik SSRI uygulamasının sperm motilitesi, sayısı ve testosteron seviyesini azalttığı, FSH seviyesini arttırdığı belirlenmiş, LH seviyesinin ise değişmediği görülmüştür (200). Gaafarawi ve arkadaşlarının (2002) yaptıkları çalışmada ise 10 günlük kronik paroksetin uygulamasının ratlarda FSH ve LH seviyesini azalttığı, testosteron ve prolaktini ise arttırdığı görülmüştür. Elde edilen sonuçlar paroksetinin kontrol grubuna kıyasla LH, FSH ve testosteron seviyesini azalttığını göstermiştir.

Sperm analizlerinde de paroksetin uygulaması yapılan grupta kontrole kıyasla sperm sayı, motilite ve morfolojisinde ciddi farklılıklar olduğu bildirilmiş ve LH, FSH ve testosteronda meydana gelen azalmanın sperm üretiminin azalmasına neden olduğu düşünülmüştür (201).

Yaptığımız çalışmada 69 günlük kronik paroksetin uygulamasının serum gonadotropin testosteron seviyeleri ve sperm parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Paroksetin grubunda yer alan hayvanlarda kontrol grubuna kıyasla serum LH ve testosteron seviyelerinde artma, FSH değerinde ise azalma meydana geldiği fakat meydana gelen artış ve azalışların anlamlı olmadığı görüldü. Sperm parametrelerine bakıldığında sperm konsantrasyonunda paroksetin grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azalma meydana geldiği belirlendi. Sperm morfolojisi değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla toplam sperm anomalisinde artış meydana geldiği görüldü. Sperm motilitesinde ise kontrol grubuna göre azalma meydana geldiği tespit edildi. Fakat bu azalış anlamlı değildi. Literatürde çalışmamızı destekler nitelikte kemirgenlerde kronik SSRI ve paroksetin uygulamalarının sperm parametrelerini olumsuz yönde etkilediğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur.

Fakat serum gonadotropinleri ve testosteronun ne yönde etkilendiğine dair farklı sonuçlar elde edilmiştir. SSRI'ların sperm parametreleri üzerinde meydana getirdikleri değişimlere ilişkin olarak henüz bir mekanizma olmadığı bildirilmiştir. Fakat serotoninin dopamin salınımını inhibe ederek prolaktin sekresyonunu arttırdığı ve bu yolla fertiliteyi etkilediği bilinmektedir (202). Serum prolaktin seviyesinde meydana gelen artış fertiliteyi üç yolla etkileyebilir.

İlki hipotalamik düzeyde dopamin seviyesini arttırarak gonadotropin sekresyonunu baskılayabilir. İkinci olasılıkta hipofiz düzeyinde LH ve FSH sekresyonunu baskılar. Son durumda ise gonadlarda gonadal steroid sentezini baskılayabilir (203). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar serotonin reseptörlerinin epididimis, testis, Sertoli ve Leydig hücreleri ve spermde yer alması nedeniyle paroksetinin sperm parametrelerini etkileyebileceğini göstermiştir. SSRI'ların ve serotoninin sperm parametreleri ve üreme hormonlarını tam olarak hangi mekanizma ile etkilediği ilerde yapılacak olan çalışmalar ile açıklığa kavuşturulacaktır.

6.3.2. Bupropiyon ve Agomelatinin Etkisi

Bupropiyonun üreme sistemi üzerindeki etkilerine ilişkin yapılan çalışmalar ile diğer antidepresanların neden olduğu seksüel bozuklukların bupropiyon ile düzeltilebildiği ve cinsel fonksiyonlarda ciddi anlamda iyileşme meydana geldiği görülmüştür (120, 138, 204). Bupropiyonun meydana gelen bu bozukları dopaminerjik sinyalleşmeyi arttırarak iyileştirdiği bildirilmiştir (205). Fakat bupropiyonun kemirgenlerde üreme sistemi üzerinde nasıl bir etki oluşturduğuna ilişkin yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Cavariani ve arkadaşlarının (2015) yaptıkları çalışmada 30 günlük kronik bupropiyon uygulaması sonucu serum LH seviyesinin arttığı, testosteron ve FSH seviyesinin ise değişmediği gözlenmiştir (205). Roshdy ve arkadaşlarının (2010) yaptıkları çalışmada ise kronik bupropiyon uygulamasının farelerde kontrol grubuna kıyasla önemli derecede sperm anomalisine neden olduğu görülmüştür

(206). Yapılan çalışmalarda bupropiyonun sperm motilitesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Sperm motilitesine ilişkin olarak spermatozoalarda meydana gelen motilite kaybı spermin oosite girişini engellediği için erkekte üretkenlikle yakından ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda dopamin ve adrenerjik agonistlerin epididimal epitelyal hücreler ile klorid sekresyonunu uyardığını ve sempatik innervasyonun epididimal sıvı protein kompozisyonunu değiştirdiğini göstermiştir. Her 2 etken de sperm motilite ve üretkenlik kapasitesinin kazanılmasında önemli etmenlerdir. Bupropiyon uygulaması yapılan hayvanlarda sperm motilitesinde meydana gelen kaybın bupropiyonun sempatomimetik etkisiyle epididimal iyonik/protein luminal kompozisyonun modifikasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Her ne kadar bupropiyon uygulaması ile sperm kalitesinde kayıp meydana geldiği görülmüş olsa da bupropiyonun erkek ratlarda fertilite üzerine bir etkisinin olmadığı bilinmektedir. Kuvvetle muhtemel sperm kalitesinde meydana gelen azalmanın ratlarda yüksek üreme faaliyeti ile maskelendiği düşünülmektedir (205).

İnsanda meydana getirdiği etkilere ilişkin olarak Tanrıkut ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları çalışmada bupropiyon tedavisinin sperm motilitesinde ve sayısında azalmaya neden olduğu ve sonrasında tedavinin yarıda kesilmesi ile sperm konsantrasyon ve motilite değerlerinin normale döndüğü bildirilmiştir (207). Kankash ve arkadaşlarının (2014) yaptıkları çalışmada ise 28 günlük kronik bupropiyon uygulaması sonucu kontrol grubuna kıyasla testosteron seviyesinin anlamlı ölçüde azaldığı, serum LH ve FSH seviyelerinin ise anlamlı ölçüde arttığı belirlenmiştir. Sperm parametrelerine bakıldığında ise kontrol grubuna göre sperm sayısında önemli ölçüde azalma meydana geldiği görülmüştür

Bupropiyonun testiste testosteron azalmasını düzenleyen enzimlerin inhibisyonuna neden olarak testosteron seviyesini azalttığı bilinmektedir.

Bupropiyon uygulaması sonucu dopamin seviyesinin artması ile birlikte prolaktin salınımının inhibisyona uğradığı ve bu nedenle LH reseptörlerinin duyarlılığının azalması ile steroid hormon sentezinin azaldığı bildirilmiştir. Diğer bir olası mekanizma olarak ise Leydig hücrelerinde tiroid hormon seviyesi ve reseptörlerini azaltarak steroid ve testosteron sentezinde azalmaya neden olabildiği bildirilmiştir. Bupropiyonun aynı zamanda Sertoli hücrelerinde adrenerjik reseptörlerin yapısında değişiklik meydana getirerek inhibin sekresyonunu inhibe edebilmekte ve dolayısıyla FSH seviyesinde artışa neden olabilmektedir (208).

Mevcut çalışmada 69 günlük kronik bupropiyon uygulamasının serum LH, FSH, testosteron seviyeleri ve sperm parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirildi. Bupropiyon grubunda yer alan hayvanlarda kontrol grubuna kıyasla serum LH ve testosteron seviyelerinde anlamlı ölçüde artış meydana geldiği görüldü. FSH değerinde de artış meydana geldiği fakat anlamlı olmadığı belirlendi. Sperm parametrelerine bakıldığında sperm konsantrasyonunda bupropiyon grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azalma meydana geldiği belirlendi.

Sperm morfolojisi değerlendirildiğinde kontrol grubuna kıyasla toplam sperm anomalisinde artış meydana geldiği görüldü. Sperm motilitesinde ise kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalma meydana geldiği tespit edildi. Literatürde çalışmamızı destekler nitelikte kemirgenlerde kronik bupropiyon

uygulamalarının sperm parametrelerini olumsuz yönde etkilediğine dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Fakat serum gonadotropinleri ve testosteronu ne yönde etkilendiğine dair farklı sonuçlar elde edilmiştir. 69 günlük dönem sonunda kronik agomelatin uygulamasının etkilerine bakıldığında; agomelatin grubunda yer alan hayvanlarda kontrol grubuna göre serum LH, FSH, testosteron seviyelerinde artış meydana geldiği görüldü. Fakat sadece testosteron seviyesinin anlamlı ölçüde arttığı belirlendi.

Sperm parametreleri değerlendirildiğinde sperm konsantrasyonunda agomelatin grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azalma meydana geldiği belirlendi. Sperm morfolojisinde ise kontrol grubuna kıyasla toplam sperm anomalisinde artış meydana geldiği görüldü. Motilitede kontrol grubuna göre azalma meydana geldiği fakat anlamlı olmadığı tespit edildi. Agomelatinin üreme sistemi üzerindeki etkilerine ilişkin olarak insanda herhangi bir cinsel yan etkisinin olmadığı bilinmektedir. Fakat bu konuda henüz yeterli çalışma olmaması agomelatinin üreme fonksiyonları üzerine etkilerinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Kronik agomelatin uygulaması nedeniyle oluşan sperm sayı ve motilitesinde meydana gelen değişimlerin insanda üretkenliği etkilemediği bildirilmiştir (209). Aynı zamanda agomelatinin insanlarda semen kalitesine etkisinin olmadığı ileri sürülmektedir (210).

Mevcut literatürde agomelatinin erkek ratlarda sperm parametreleri, serum testosteron ve gonadotropin seviyelerini nasıl etkilediğine dair yapılmış çalışma görünmemektedir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamız agomelatinin erkek ratlarda üreme sistemi üzerindeki muhtemel etkilerinin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar her iki antidepresanın

sperm parametrelerini olumsuz yönde etkilediğini, gonadotropin ve testosteron seviyelerini arttırdıklarını göstermiştir. HHG gonadal aks ve üreme sisteminde önemli rol oynayan diğer monoamin ve nörotransmitterlerin ileride yapılacak olan çalışmalara dâhil edilmesi ile her iki antidepresanın da üreme sistemini hangi mekanizma etkilediği açıklığa kavuşturulacaktır. Yapılan değerlendirmelerde her üç antidepresanında testis dokusunu farklı şekillerde etkilediği görüldü. Kontrol grubu histolojik incelemeleri ile karşılaştırıldığında paroksetinin birkaç alanda atrofik seminifer tübül oluşumuna, bupropiyonun interstisyel ödem oluşumuna yol açtığı belirlendi. Agomelatinin ise seminifer tübül epitelinde vakuol oluşumuna, yer yer mayoz bölünmenin bazı aşamalarında duraksamaya, spermatogenik seri hücrelerinin olgunlaşmalarını tamamlamadan seminifer tübül lümenine dökülmelerine neden olduğu görüldü. Seminal vezikül, prostat ve epididimis preparat incelemelerinde ise ilaç grupları ile kontrol grubu arasında farklılık olmadığı gözlendi. Literatürde paroksetinin kronik uygulamasının erkek ratlarda testis dokusunda vakuol oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (201) ve bu konuda henüz yeterli çalışma mevcut değildir. Bupropiyon ve agomelatinin ise testis, epididimis, prostat ve seminal vezikül histolojisini ne yönde etkilediğine dair yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bakımdan çalışmamız ilk olma niteliği taşımaktadır. Yapılacak olan çalışmalarla bupropiyon, paroksetin ve agomelatinin gonadal aks da dâhil olmak üzere erkek üreme sistemi üzerinde tam olarak hangi mekanizma yolu ile etki ettiği açıklığa kavuşturulacaktır.

Sonuç olarak:

Paroksetin, puberteye giriş yaşı ve canlı ağırlığı üzerinde bir etki potansiyeline sahip görünmemektedir. Canlı ağırlık ve beslenme davranışı üzerindeki etkilerinin enerji dengelerinde bir değişim meydana getirmemiştir. Gonadotropin seviyelerini etkilememiş olmakla birlikte fertilitede önemli roller üstlenen sperm morfoloji ve konsantrasyonunda önemli ölçüde değişimlere neden olmuştur.

Bupropiyonun pubertal süreç içerisinde puberte yaşı ve ağırlığı üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır. Beslenme davranışı ve canlı ağırlık üzerinde de herhangi bir potansiyele de sahip değildir. LH ve testosteron seviyelerini arttırmış fakat FSH seviyelerinde bir değişim oluşturmaksızın sperm parametrelerinde ciddi değişimlere neden olmaktadır.

Agomelatin, puberte yaşını ve ağırlığında bir etki oluşturmamıştır. Canlı ağırlık ve beslenme parametrelerinde de benzer şekilde herhangi bir değişim söz konusu değildir. Testosteronda artış meydana getirmekle beraber doğrudan gonadotropinler üzerinde uyarıcı yada baskılayıcı bir etkisi de yoktur. Sperm üzerinde ise anomali artışına ve sperm sayısının bir hayli azalmasına neden olabilmektedir.

Paroksetin, bupropiyon ve agomelatine bağlı oluşan etkilerin puberte fizyolojisinde nasıl bir mekanizma ile rol aldığı, bu süreçte önemli rol alan başta GnRH sistemi ve kisspeptin olmak üzere GABA, glutamat, serotonin, dopamin gibi önemli nörotransmitterler ile olan ilişkilerinin belirlenmesi ile açıklığa kavuşturulacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Colledge WH. GPR54 and puberty. Trends Endocrin Met 2004; 15(9): 448-453.
2. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. Front Neuroendocrinol 2005; 26(3): 163-174.
3. Roa J, García-Galiano D, Castellano JM, et al. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms. Mol Cell Endocrinol 2010; 324: (1): 87-94.
4. Gönç E. Normal puberte gelişimi ve puberte prekoks. Hacettepe Tıp Dergisi 2009; 40: 164-168.
5. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. Endocr Rev 2003; 24(5) : 668-693.
6. Ercan G. Puberte Fizyolojisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Adolesan Sağlığı Sempozyum Dizisi 2005; 43: 9-16.
7. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, et al. Recent secular trends in pubertal timing: implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. Horm Res Paediatr 2012; 77(3): 137-145.
8. Keizer-Schrama SMPF, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. Hum Reprod Update 2001; 7(3): 287-291.
9. Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): The European trend. Mol Cell Endocrinol 2006; 254: 8-12.
10. Dominé F, Parent A-S, Rasier G, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Assessment and mechanism of variations in pubertal timing in internationally adopted children: a developmental hypothesis. Eur J Endocrinol 2006; 155: 17-25.
11. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA. Examination of US Puberty-Timing Data from 1940 to1994 for Secular Trends: Panel Findings. Pediatrics 2008; 121(3): 172-191.
12. Ebling FJP. The neuroendocrine timing of puberty. Reproduction 2005; 129: 675-683.
13. Özbey İ. Erkekte hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın yapısı. Androloji Bülteni 2006; 25: 132-137.
14. Romeo RD. Puberty: A Period of Both Organizational and Activational Effects of Steroid Hormones on Neurobehavioural Development. J Neuroendocrinol 2003; 15: 1185-1192.
15. Arıncı K, Elhan, A. Anatomi. 3.Baskı, Ankara: Güneş kitapevi, 2001.
16. Arıncı K, Elhan, A. Anatomi. 4.Baskı, Ankara: Güneş kitapevi, 2006.
17. Kandel E, Schwartz J, Jessell T. Principles of Neural Science. 4th Edition, United States of America: McGraw-Hill Medical, 2000.
18. Tekin S. Erkek Sıçanlarda İntraserebroventriküler Apelin Uygulamasının Hipotalamus-Hipofiz Gonadal Eksen Üzerindeki Etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Malatya: İnönü Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2011.
19. Hall J. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Yeğen BÇ (Çeviren). 12. Baskı, İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri, 2013.

20. Molina PE. Endocrine Physiology. 1st Edition, United States of America: McGraw-Hill Medical, 2004.
21. Koeppen BM, Stanton BA. Berne &Levy Phyisology. 6th Edition, United States of America: Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008.
22. Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology. 24th Edition, United States of America: McGraw-Hill Medical, 2012.
23. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji. Çavuşoğlu H, Yeğen BÇ (Çevirenler). 11. Baskı, İstanbul : Yüce Yayım evi & Nobel Tıp Kitapevi, 2006.
24. McLaughlin D, Stamford, J, White D. İnsan Fizyolojisi. Aktümsek A (Çeviren). İstanbul : Nobel Yayın evi. 2010.
25. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd Edition, Germany: Springer, 2010.
26. Rago R, Salacone P. Hypothalamus-hypophysis-testicle axis. Journal of Andrological Sciences 2008; 15(1): 13-17.
27. Vassalli A, Matzuk MM, Gardner HA, Lee KF, Jaenisch R. Activin/inhibin beta B subunit gene disruption leads to defects in eyelid development and female reproduction. Genes Dev 1994; 8: 414-427.
28. Reece WO. Dukes Veterner Fizyoloji. Yıldız S (Çeviren). 12.Baskı, Malatya : Medipres Yayıncılık, 2008.
29. Jockenhovel F, Fingscheidt U, Khan SA, Behre HM, Nieschlag E. Bio and immuno-activity of FSH in serum after intramuscular injection of highly purified urinary human FSH in normal men. Clin Endocrinol (Oxf) 1990; 33(5): 573-84.
30. Moyle WR, Campbell RK, Rao SN, Ayad NG, Bernard MP, Han Y, Wang Y. Model of human chorionic gonadotropin and lutropin receptor interaction that explains signal transduction of the glycoprotein hormones. J Biol Chem 1995; 270(34): 20020-31.
31. Terasawa EI, Fernandez DL. Neurobiological Mechanisms of the Onset of Puberty in Primates. Endocr Rev 2001; 22(1): 111-151.
32. Clarke IJ, Pompolo S. Synthesis and secretion of GnRH. Anim Reprod Sci 2005; 88: 29–55.
33. Maeda KI, Ohkura S, Uenoyama Y, et al. Neurobiological mechanisms underlying GnRH pulse generation by the hypothalamus. Brain Res 2010; 1364: 103-115.
34. Meza-Herrera CA, Veliz-Deras FG, Wurzinger M. The kiss-1-kisspeptin-gpr54 complex: a critical modulator of GnRH neurons during pubertal activation. J Appl Biomed 2010; 8: 1-9.
35. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. Nature Neurosci 2004; 7, 1040-1047.
36. Terasawa EI. Cellular Mechanism of Pulsatile LHRH Release. Gen Comp Endocrinol 1998; 112: 283-295.
37. Moenter SM, DeFazio RA, Pitts GR, Nunemaker CS. Mechanisms underlying episodic gonadotropin-releasing hormone secretion. Front Neuroendocrinol 2003; 24: 79-93.

38. Grumbach MM. The Neuroendocrinology of Human Puberty Revisited. Horm Res 2002; 57(2): 2-14.
39. Knobil E. The GnRH pulse generator. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1721-1727.
40. Watanabe M, Fukuda A, Nabekura J. The role of GABA in the Regulation of GnRH neurons. Front Neurosci 2014; 8: 1-9.
41. Krsmanovic LZ, Hu L, Leung P-K, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. Trends Endocrinol Metab 2009; 20(8): 402-408.
42. Knobil E. The discovery of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator and of its physiological significance, Endocrinology 1992; 131: 1005-6.
43. Terasawa EI, Guerriero KA, Plant TM. Kisspeptin and Puberty in Mammals. Adv Exp Med Biol 2013; 784: 253-273.
44. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2002: 16(1): 1-12.
45. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, et al. Minireview: The Neuroendocrine Regulation of Puberty: Is the Time Ripe for a Systems Biology Approach ? Endocrinology 2006; 147: 1166-74.
46. Plant TM. The male monkey as a model for the study of the neurobiology of puberty onset in man. Mol Cell Endocrinol 2006; 254: 97-102.
47. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. The Lancet 2007; 369(9567): 1130-1139.
48. Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. Hum Reprod Update 2004; 10(1): 67-77.
49. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche–physiology, biochemistry and human disease. Clin Endocrinol 2004; 60: 288–296.
50. Hatipoğlu N. Pubertal dönem ve sorunları. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi 2012; 1: 1-13.
51. Korenbrot CC, Huhtaniemi IT, Weiner RI. Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat. Biol Reprod 1977; 17(2) : 298-303.
52. Louis GMB, Gray LE, Marcus M. Environmental Factors and Puberty Timing: Expert Panel Research Needs. 2008; 121(3): 192-207.
53. Mülazımoğlu SB, İde T, Aslan S. Ratlarda Üreme. Journal of Clinical and Analytical Medicine 2012; 1: 39-44.
54. Krinke GJ. The Laboratory Rat (Handbook of Experimental Animals). 1st Edition, United States of America: Academic Press 2000: 148-152.
55. Schneider M. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. Addict Biol 2008; 13: 253-263.
56. Knobil E, Neill JD. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 2nd Edition, United States of America: Academic Press 2006
57. Kimura F, Funabashi T. Two Subgroups of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons Control Gonadotropin Secretion in Rats. News Physiol Sci 1998; 13(5): 225-231.
58. Plant TM. Puberty in primates. The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press 1994: 453-485.

59. Plant TM, Shahab M. Neuroendocrine mechanisms that delay and initiate puberty in higher primates. Physiol Behav 2002; 77(4): 717-722.
60. Richter TA, Terasawa E. Neural mechanisms underlying the pubertal increase in LHRH release in the rhesus monkey. Trends Endocrinol Metab 2001; 12(8): 353–9.
61. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. J Biol Chem 2001; 276(37): 34631-34636.
62. Harms JF, Welch DR, Miele ME. KISS1 metastasis suppression and emergent pathways. Clin Exp Metastasis 2003; 20(1): 11-18.
63. Dhillo WS. Kisspeptin: A Novel Regulator of Reproductive Function. J Endocrinol 2008; 20(8): 963-970.
64. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. FEBS Lett 1999; 446(1): 103-107.
65. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. J Biol Chem 2001; 276(31): 28969-75.
66. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. Nature 2001; 411: 613–7.
67. Kafa İM, Eyigör Ö. Kisspeptinler ve Kisspeptin Nöronları: Üreme Sistemi Üzerine Etkileri ve Hipotalamik Yerleşimleri. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 37(1): 53-60.
68. Dungan HM, Clifton DK, Steiner RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. Endocrinology 2006; 147(3): 1154-1158.
69. Clarkson J, Han SK, Liu X, Lee K, Herbison AE. Neurobiological mechanisms underlying kisspeptin activation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons at puberty. Mol Cell Endocrinol 2010; 324: 45-50.
70. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. N Engl J Med 2003; 349: 1614 –27.
71. Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, et al. The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. Biochem Biophys Res Commun 2003; 312; 1357–63.
72. Chan Y-M, Broder-Fingert S, Seminara SB. Reproductive functions of kisspeptin and Gpr54 across the life cycle of mice and men. Peptides 2009; 30: 42-48.
73. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102(6): 2129-2134.
74. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspepeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. Mol Cell Endocrinol 2006; 254: 91-96.
75. Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, et al. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. Biochem Biophys Res Commun 2000; 275: 661–667.

76. Tsutsui K, Bentley GE, Bedecarrats G, et al. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its control of central and peripheral reproductive function. Front Neuroendocrinol 2010; 31: 284–295.
77. Kriegsfeld LJ, Mei DF, Bentley GE, et al. Identification and characterization of a gonadotropin-inhibitory system in the brains of mammals. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 2410–2415.
78. Yano T, Iijima N, Kakihara K, et al. Localization and neuronal response of RFamide related peptides in the rat central nervous system. Brain Res 2003; 982: 156-167.
79. Bentley GE, Tsutsui K, Kriegsfeld LJ. Recent studies of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in the mammalian hypothalamus, pituitary and gonads. Brain Res 2010; 1364; 62-71.
80. Kriegsfeld LJ, Gibson EM, Williams WP, et al. The Roles of RFamide-Related Peptide-3 in Mammalian Reproductive Function and Behaviour. J Neuroendocrinol 2010; 22(7): 692-700.
81. Sari IP, Rao A, Smith JT, Tilbrook AJ, Clarke IJ. Effect of RF-Amide-Related Peptide-3 on Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Synthesis and Secretion in Ovine Pituitary Gonadotropes. Endocrinology 2009; 150(12): 5549-5556.
82. Murakami M, Matsuzaki T, Iwasa T, et al. Hypophysiotropic role of RFamide-related peptide-3 in the inhibition of LH secretion in female rats. J Endocrinol 2008; 199: 105–112.
83. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372:425-32.
84. Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. Metabolism 2015; 64: 24-34.
85. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel hormon: leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 30(2): 113-118.
86. Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, et al. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. Clin Chem 1996; 42: 942- 6.
87. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, et al. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. Nat Med 1995; 1: 1311- 4.
88. Jin L, Burguera BG, Couce ME, et al. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2903–11.
89. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, et al. In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing-hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. Endocrinology 2000; 141: 1464–1469.
90. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 4144–8.
91. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, et al. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. Endocrinology 1999; 140: 4939–47.
92. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. Proc Natl Acad Sci 1997; 94: 11073- 8.

93. Zieba DA, Amstalden M, Williams GL. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: A comparative review. Domest Anim Endocrinol 2005; 29: 166–185.
94. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the Hypothalamic-Pituitary Regulation of the Gonadotropin-Gonadal Axis Leptin and Reproduction Pituitary 2001; 4: 87-92.
95. Kiess W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. Eur J Endocrinol 1998; 138: 26-29.
96. Mancini F, de Aloysio D. Leptin and reproduction. Riv lt Ost Gin, 2001;4: 8-12.
97. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nat Genet 1998; 18: 213–5.
98. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998; 392: 398-401.
99. Hekimoğlu A. Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33: 259-267.
100. Mantzoros CS. Role of leptin in reproduction. Ann Ny Acad Sci 2000; 900(1): 174-183.
101. Terasawa EI. Role of GABA in the Mechanism of the Onset of Puberty in Non-Human Primates. Int Rev Neurobiol 2005; 71: 113-129.
102. Clarkson J, Herbison AE. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty. Mol Cell Endocrinol 2006; 254: 32-38.
103. Genazzani AR, Bernardi F, Monteleone P, Luisi S, Luisi M. Neuropeptides, neurotransmitters, neurosteroids, and the onset of puberty. Ann Ny Acad Sci 2000; 900(1): 1-9.
104. Martini L, Motta M, Piva F, Zanisi M. LHRF, LHRH, GnRH: what controls the secretion of this hormone? Mol Psychiatry 1997; *2*(5): 373-376.
105. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The Effects of Opioids and Opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems. Endocr Rev 2010; 31(1): 98-132.
106. Parent A-S, Matagne V, Bourguignon J-P. Control of puberty by excitatory amino acid neurotransmitters and its clinical implications. Endocrine 2005; 28(3): 281-285.
107. Elsworth JD, Roth RH. Dopamine Synthesis, Uptake, Metabolism, and Receptors: Relevance to Gene Therapy of Parkinson's Disease. Exp Neurol 1997; 144: 4-9.
108. Tamam L, Zeren T. Depresyonda serotonerjik düzenekler. Klinik Psikiyatri Dergisi 2002; 5: 11-18.
109. Mann JJ. Role of the Serotonergic System in the Pathogenesis of Major Depression and Suicidal Behavior. Neuropsychopharmacology 1999; 21: 99-105.
110. Gore AC. GnRH: The Master Molecule of Reproduction. 1st Edition, United States of America : Springer, 2002.
111. Moran MJ, Ayala ME, Gallegos E. et al. Effects of systemic administration or intrabursal injection of serotonin on puberty, first ovulation and follicular development in rats. Reprod Fertil Dev 2013; 25(8): 1105-1114.
112. Wada K, Hu L, Mores N, et al. Serotonin (5-HT) Receptor Subtypes Mediate Specific Modes of 5-HT-Induced Signaling and Regulation of Neurosecretion in Gonadotropin- Releasing Hormone Neurons. Mol Endocrinol 2006; 20(1):125-135.

113. Robertson D, Haile V, Perry SE, et al. Dopamine ß-Hydroxylase Deficiency A Genetic Disorder of Cardiovascular Regulation. Hypertension 1991; 18(1): 1-8.
114. Herbison AE. Noradrenergic regulation of cyclic GnRH secretion. Rev Reprod 1997; 2(1): 1-6.
115. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. The Lancet 2007; 370(9590): 851-858.
116. Cerit C, Yaluğ İ, Akpınar E, et al. Agomelatin Depresyon Tedavisine Ne Getiriyor? Güncel Bir Gözden Geçirme. New Symposium Journal 2013; 51(3): 123-131.
117. Kuloğlu M, Atmaca M, Geçici Ö, Kılıç N, Tezcan AE. Antidepresan ilaçların cinsel işlev üzerine etkileri. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000; 10(2): 97-102.
118. Plesničar BK. Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. 2014; Patient Prefer Adher 2014; 8: 603-612
119. Khawam EA, Laurencic G, Malone DA. Side effects of antidepressants: an overview. Cleve Clin J Med 2006; 73(4): 356-61.
120. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, et al. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004; 6(4): 159-166.
121. Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. Int J Neuropsychopharmacol 2007; 10(05): 575-578.
122. Pridmore S. "Download of Psychiatry". http://eprints.utas.edu.au/287/ 06.07.2015
123. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. Klinik Psikiyatri 2004; 4: 17-24.
124. Schweitzer I, Maguire K, Ng C. Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. Aust N Z J Psychiatry 2009; 43(9): 795-808.
125. Baldwin D, Mayers A. Sexual side-effects of antidepressant and antipsychotic drugs. Advances in Psychiatric Treatment 2003; 9(3): 202-210.
126. Cohen D. Should the use of selective serotonin reuptake inhibitors in child and adolescent depression be banned?. Psychother Psychosom 2007; 76(1): 5-14.
127. Carrasco JL, Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. Int J Clin Pract 2005; 59(12): 1428-1434.
128. Sanchez C, Reines EH, Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine,and sertraline: are they all alike?. Int Clin Psychopharmacol 2014; 29: 185-196.
129. Ferguson MJ. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effetcs and Tolerability. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2001; 3(1): 22.
130. Bourin M, Chue P, Guillon Y. Paroxetine: A Review. CNS Drug Rev 2001;7(1) : 25-47.
131. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27: 85-102.
132. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. J Affect Disord 1998; 51: 215-235.

133. Hetrick SE, McKenzie JE, Merry SN. The use of SSRIs in children and adolescents. Curr Opin Psychiatry 2010; 23: 53-57.
134. Garland EJ. Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. Can Med Assoc J 2004; 170(4): 489-491.
135. Belson MG, Kelley TR. Bupropion exposures: Clinical Manifestations and Medical Outcome. J Emerg Med 2002; 23(3): 223-230.
136. Fava M, Rush AJ, Thase ME, et al. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005; 7(3): 106-113.
137. Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT. Review of the Pharmacology and Clinical Profile of Bupropion, an Antidepressant and Tobacco Use Cessation Agent. CNS Drug Rev 2006; 12: 178–207.
138. Demyttenaere K, Jaspers L. Bupropion and SSRI-induced side effects. J Psychopharmacol 2008; 22(7): 792-804.
139. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. J Affect Disord 1998; 51: 237-254.
140. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. Clin Ther 1999; 21: 454-463
141. Gadde KM, Parker CB, Maner LG, et al. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. Obes Res 2001; 9: 544-551.
142. Green WH. Child and Adolescent Clinical Psychopharmacology. 4th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
143. Uzbay İT. Agomelatin: Genel Bilgiler, Farmakolojisi ve Kullanım Güvenliği. Klinik Psikiyatri 2012; 15(1):9-19.
144. Akdeniz F. Agomelatin: Yeni Antidepresan İlaç ve Yeni Bulgular. Journal of Mood Disorders 2012; 2(1): 14-8.
145. Venkataramanujam S, Brzezinski A, Oter S, Shillcutt SD. Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice. 1st Edition, India : Springer, 2014
146. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A Systematic, Updated Review on thenAntidepressant Agomelatine Focusing on its Melatonergic Modulation. Curr Neuropharmacol 2010; 8: 287-304.
147. San L, Arranz B. Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. Eur Psychiatry 2008; 23: 396-402.
148. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2010; 25: 95-102.
149. Sansone RA, Sansone LA. Agomelatine: A Novel Antidepressant. Innov Clin Neurosci 2011; 8(11):10-14.
150. Montgomery SA. Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatonergic agonist. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16: 633-638.

151. Jhanjee A, Bhatia MS, Srivastava S, Kumar P. Agomelatine: A New Antidepressant with a Novel Mechanism of Action. Delhi Psychiatry Journal 2010; 13(1): 170-178.
152. Berardis DD, Iorio GD, Acciavatti T, et al. The Emerging Role of Melatonin Agonists in the Treatment of Major Depression: Focus on Agomelatine. CNS Neurol Disord Drug Targets 2011; 10: 119-132.
153. Sönmez M, Türk G, Yüce A. The effect of ascorbic acid supplementation on sperm quality, lipid peroxidation and testosterone levels in male wistar rats. Theriogenology 2005; 63: 2063–2072.
154. Türk G, Ateşşahin A, Sönmez M, Yüce A, Çeribaşı AO. Lycopene protects against cyclosporine A-induced testicular toxicity in rats. Theriogenology 2007; 67: 778-785.
155. Sönmez M, Yüce A, Türk G. The protective effects of melatonin and vitamin E on antioxidant enzyme activities and epididymal sperm characteristics of homocysteine treated male rats. Reproductive Toxicology 2007; 23: 226–231.
156. Pappa A, Seferiadis K, Marselos M, Tsolas O, Messinis IE. Development and application of competitive ELISA assays for rat LH and FSH. Theriogenology 1999; 51: 911-926.
157. Magalhães CP, de Freitas MFL, Nogueira MI, et al. Modulatory role of serotonin on feeding behavior. Nutr Neurosci 2010; 13(6): 246-255.
158. Mancilla-Diaz JM, Escartin-Perez RE, Lopez-Alonso VE, Floran-Garduño B, Romano-Camacho JB. Role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in the hypophagic effect of 5-HT on the structure of feeding behavior. Am J Case Rep 2005; 11(3): 74-79.
159. Konkle ATM, Sreter KB, Baker SL, Bielajew C. Chronic paroxetine infusion influences macronutrient selection in male Sprague–Dawley rats. Pharmacol Biochem Behav 2003; 74: 883-890.
160. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. Cleve Clin J Med 2003; 70(7): 614-623.
161. de Jong TR, Snaphaan LJ, Pattij T, et al. Effects of chronic treatment with fluvoxamine and paroxetine during adolescence on serotonin-related behavior in adult male rats. Eur Neuropsychopharmacol 2006; 16(1): 39-48.
162. Konkle ATM, Bielajew C. Feeding and Reward Interactions from Chronic Paroxetine Treatment. Pharmacol Biochem Behav 1999; 63(3): 435-440.
163. Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. Nat Rev Neurosci 2008; 9(7): 519-531.
164. Popova NK, Ivanova LN, Amstislavskaya TG, et al. Brain Serotonin Metabolism during Water Deprivation and Hydration in Rats. Neurosci Behav Physiol 2001; 31(3): 327-332.
165. Billes SK, Cowley MA. Catecholamine Reuptake Inhibition Causes Weight Loss by Increasing Locomotor Activity and Thermogenesis. Neuropsychopharmacology 2008; 33: 1287–1297.
166. Vucetic Z, Reyes TM. Central dopaminergic circuitry controlling food intake and reward: implications for the regulation of obesity. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 2010; 2(5): 577-593.

167. Billes SK, Cowley MA. Inhibition of Dopamine and Norepinephrine Reuptake Produces Additive Effects on Energy Balance in Lean and Obese Mice. Neuropsychopharmacology 2007; 32: 822-834.
168. Liu Y-L, Connoley IP, Heal DJ, Stock MJ. Pharmacological characterisation of the thermogenic effect of bupropion. Eur J Pharmacol 2004; 498: 219- 225.
169. Zorrilla EP, Inoue K, Fekete EM. Measuring meals: structure of prandial food and water intake of rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2005; 288: 1450-1467.
170. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. The Lancet 2011; 378(9791): 621-631.
171. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC. Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. J Pineal Res 2014; 56: 371-381.
172. Angers K, Haddad N, Selmaoui B, Thibault L. Effect of melatonin on total food intake and macronutrient choice in rats. Physiol Behav 2003; 80: 9-18.
173. Wolden-Hanson T, Mitton DR, Mccants RL, et al. Daily Melatonin Administration to Middle-Aged Male Rats Suppresses Body Weight, Intraabdominal Adiposity, and Plasma Leptin and Insulin Independent of Food Intake and Total Body Fat. Endocrinology 2000; 141(2): 487-497.
174. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. Endocrinology 2003; 144(12): 5347-5352.
175. Dunlop J, Sabb AL, Mazandarani H, et al. WAY-163909 [(7bR, 10aR)-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 10a-Octahydro-7bH-cyclopenta-[b][1, 4] diazepino [6, 7, 1hi] indole], a Novel 5-Hydroxytryptamine 2C Receptor-Selective Agonist with Anorectic Activity. J Pharmacol Exp Ther 2005; 313(2): 862-869.
176. Kennett GA, Curzon G. Evidence that hypophagia induced by mCPP and TFMPP requires 5-HT1C and 5-HT1B receptors; hypophagia induced by RU 24969 requires only 5-HT1B receptors. Psychopharmacology 1988; 96:93-100.
177. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry 1999; 156: 1686-1696.
178. Masand PS. Weight gain associated with psychotropic drugs. Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 377-389.
179. Whitaker R. Atypical antipsychotics: a modest advance in treating schizophrenia. Spectrum Life Sci Decision Resource 2000; 2: 1-9.
180. Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaër E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. Neuropsychopharmacology 2003; 28: 694-703.
181. Karaiskos D, Tzavellas E, Ilias I, Liappas I, Paparrigopoulos T. Agomelatine and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pract 2013; 67: 257-260.
182. Bianco SDC. A potential mechanism for the sexual dimorphism in the onset of puberty and incidence of idiopathic central precocious puberty in children: sex-specific kisspeptin as an integrator of puberty signals. Front Endocrinol 2012; 3: 149.

183. Smeets JAS. Timing of puberty-Which factors trigger pulsatile GnRH release and the onset of puberty?. Utrecht University, Graduate School of Life Sciences, Master Neuroscience & Cognition, The Netherlands, 2015.
184. Hinze-Selch D, Schuld A, Kraus T, et al. Effects of Antidepressants on Weight and on the Plasma Levels of Leptin, TNFa and Soluble TNF Receptors: A Longitudinal Study in Patients Treated with Amitriptyline or Paroxetine. Neuropsychopharmacology 2000; 23(1): 13-19.
185. Ozsoy S, Besirli A, Abdulrezzak U, Basturk M. Serum Ghrelin and Leptin Levels in Patients with Depression and the Effects of Treatment. Psychiatry Investig 2014; 11(2): 167-72.
186. Janssen PK, Touw D, Schweitzer DH, Waldinger MD. Nonresponders to Daily Paroxetine and Another SSRI in Men With Lifelong Premature Ejaculation: A Pharmacokinetic Dose-Escalation Study for a Rare Phenomenon. Korean J Urol 2014; 55(9): 599-607.
187. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. J Clin Endocrinol. Metab 1997; 82(9): 2904-2910.
188. Pinilla L, Seoane LM, Gonzalez L, et al. Regulation of serum leptin levels by gonadal function in rats. Eur J Endocrinol 1999; 140: 468-473.
189. Aragon MA, Ayala ME, Marín M, et al. Serotoninergic system blockage in the prepubertal rat inhibits spermatogenesis development. Reproduction 2005; 129(6): 717-727.
190. Sofikitis N, Giotitsas N, Tsounapi P, et al. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008; 109: 323-30.
191. Syed V, Gomez E, Hecht NB: Messenger ribonucleic acids encoding a serotonin receptor and a novel gene are induced in Sertoli cells by a secretedfactor(s) from male rat meiotic germ cells. Endocrinology 1999; 140: 5754-60.
192. Frungieri MON, Gonzalez-Calvar S, Rubio M, et al. Serotonin in golden hamster testes: testicular levels, immunolocalization and role during sexual development and photoperiodic regression-recrudescenc transition. Neuroendocrinology 1999; 69(4): 299-308.
193. Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Velasquez G. Hyperprolactinaemia and hyperserotoninaemia: their relationship to seminal quality. Andrologia 1992; 24: 95-100.
194. Ortiz Á, Espino J, Bejarano I, et al. The correlation between urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and sperm quality in infertile men and rotating shift workers. Reprod Biol Endocrinol 2010; 8(1): 1-5.
195. Bataineh HN, Daradka T. Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. Neuro Endocrinol Lett 2007; 28: 321-5.
196. Schlösser R, Wetzel H, Dörr H, et al. Effects of subchronic paroxetine administration on night-time endocrinological profiles in healthy male volunteers. Psychoneuroendocrinology 2000; 25: 377-388.
197. Bell S, Shipman M, Bystritsky A, Haifley T. Fluoxetine treatment and testosterone levels. Ann Clin Psychiatry 2006; 18: 19-22.

198. Kumar VS, Sharma VL, Tiwari P, et al. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. Bioorg Med Chem Lett 2006; 16(9): 2509-12.
199. Erdemir F, Atilgan D, Firat F, et al. The effect of Sertraline, Paroxetine, Fluoxetine and Escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. International braz j urol 2014; 40(1): 100-108.
200. Jahromy MH, Moghadam AA. Effects of Sertraline on Sperm Motility, Number and Viability and Its Relation to Blood Levels of Testosterone, FSH and LH in Adult Male Mice. Advances in Sexual Medicine 2014; 4(02): 17-24.
201. Inass EG, Hassan M, Fouad G, El-Komey F. Toxic effects of paroxetine on sexual and reproductive functions of rats. Egypt J Hosp Med 2005; 21: 16-32.
202. Tanaka E, Baba N, Toshida K, Suzuki K. Evidence for 5HT2 receptor involvement in the stimulation of preovulatory LH and prolactin release and ovulation in normal cycling rats. Life Sci 1993; 52: 669-676.
203. Schenker JG, Meirow D, Schenker E. Stress and human reproduction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 45(1), 1-8.
204. Walker PW, Cole JO, Gardner EA, et al. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. J Clin Psychiatry 1993; 54: 459-465.
205. Cavariani MM, Almeida Kiguti LR, Lima Rosa J, et al. Bupropion treatment increases epididymal contractility and impairs sperm quality with no effects on the epididymal sperm transit time of male rats. J Appl Toxicol 2015.
206. Roshdy HM, Fyiad AA. Cytogenetic and Biochemical effects of Antidepression drug (wellbutrin) on Male Mice. New york Sci 2010; 3(6): 121-6.
207. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-Associated Changes in Semen Parameters. Urology 2007; 69(1): 185.e5-185.e7.
208. Kankash A, Shariati M, Khatamsaz S. Effects of Bupropion on Physiology of Reproduction in Adult Male Rats. J Appl Environ Biol Sci 2014; 4(9): 106-110.
209. Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update 2009; 16: 231-245.
210. Elnazer HY, Baldwin DS. Treatment with citalopram, but not with agomelatine, adversely affects sperm parameters: a case report and translational review. Acta Neuropsychiatr 2014; 26: 125-129.

8. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Kayseri'de doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi aynı şehirde tamamladım. 2008 yılında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandım ve 2012 yılında mezun oldum. 2013 yılında öğretim üyesi yetiştirme programı (ÖYP) kapsamında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandım ve yüksek lisans öğrenimine başladım. Hâlen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.